

Contribution à la recherche
d'une normalisation des bouchons
de caoutchouc
à usage pharmaceutique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 26 juin 1963

PAR

Philippe SEMPÉ

né le 19 février 1935, à Lyon-6°.

IMPRIMERIE DE TREVoux

J. PATISSIER

1963

**Contribution à la recherche d'une normalisation
des bouchons de caoutchouc à usage pharmaceutique**

Contribution à la recherche d'une normalisation des bouchons de caoutchouc à usage pharmaceutique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 26 juin 1963

PAR

Philippe SEMPÉ

né le 19 février 1935, à Lyon-6^e.

IMPRIMERIE DE TREVoux

J. PATISSIER

1963



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire (Membre de l'Institut)	M. J. LEPINE
Doyen (Correspondant de l'Institut)	M. J. HERMANN
Assesseur	M. M. LEVRAT
Assesseur	M. L. REVOL

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

Professeurs

MM.
HERMANN, Physiologie A.
CIBERT, Clinique urologique.
PONTIUS (dét. à Beyrouth), Physique Biolog.
DECHAUME, Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
ROCHET, Thérapeutique chirur. et chirurgie opératoire.
CHAMBON, Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER, Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT, Clinique médicale B.
FROMENT, Clinique et prophylaxie cardio-vasc.
CROIZAT, Clinique médicale C.
ENSELME, Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY, Clinique chirurgicale A.
REVOL, Pharmacie galénique.
POLLOSSON, Clinique gynécologique.
PIGEAUD, Clinique obstétricale.
BOURRET, Médecine du travail.
LEVRAT, Clinique médicale A.
SOHIER, Hygiène et action sanitaire et sociale.
BERNHHEIM, Clinique méd. infantile et hygiène du 1^{er} âge.
JOURDAN, Biologie méd. et pharmacodynamie.
NETIEN, Botanique et cryptogamie.
BERTRAND, Clinique chirurgicale C.
BADINAND, Chimie analytique pharmaceut.
DREVON, Pharmacie chimique et pharmacol.
ROCHE, Médecine légale et déontologie.

MM.
COUDERT, Parasitologie et pathologie exotiq.
MOUNIER-KUHN, Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE, Clinique ophtalmologique.
THIERS, Clin. de dermat., syphil. et allergol.
BRUN, Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSSEL, Clinique traumatolo. des membres.
DARGENT, Clinique carcinologique.
GUICHARD, Anatomie pathologique.
GIRARD Paul, Pathologie générale et expéri.
LATARJET, Anatomie.
PEYCELON, Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel, Thérapeutique.
VACHON, Pathologie médicale.
GALY, Physio-Pathologie des voies respirat.
PAPILLON, Radiologie.
JEUNE, Clinique des maladies infectieuses.
GONIN, Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET, Bactériologie.
BANSSILLON, Physiol. et pathologie obstétrica.
CHATONNET, Physiologie B.
GUINET, Clinique endocrinologique.
TRILLAT, Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL, Clinique stomatologique.
MARION J., Clin. de chirurg. et d'orthop. inf.
DORCHE, Matière médic. et législation pharm.
X., Histologie et embryologie.

Professeurs à titre personnel

BERGER, Physique nucl. appl. à la méd.
BERTOYE, Bactériologie.

CIER J.-F., Physiologie.
MANSUY, Chirurgie générale.

Professeurs en surnombre :

SARROUY, Pédiatrie et Puériculture.
LACROIX, Climatologie.
GOINARD, Thérapeutique chirurgicale.

LIARAS, Propédeutique chirurgicale.
COLLET, Chimie pharmaceutique.

Professeurs sans chaire

ROMAN, Parasitologie.
CIER A., Pharmacie chimique et Pharmacol.
PERROT, Chimie organique et toxicologie.

DUMONT, Histologie et embryologie.
FEROLDI, Anatomie pathologique.
MORET, Physique biologique.

Maîtres de Conférences Agrégés

LECUIRE, Neuro-chirurgie.
REVOL L., Médecine générale.
CREYSSSEL R., Chimie biolog.
THIVOLET, Hygiène.
GARIN, Parasitologie.
TOLOT, Médecine du Travail.
PINET, Electro-radiologie.
DESPIERRES, Médecine gén.
ODDOUX, Botan. et cryptog.
DE SOLLIERS, Chimie analyt.
LEJEUNE, Méd. gén., therap.

REBOUILLAT, Chirurgie gén.
BUFFARD, Electro-radiologie.
NAUSSAC, Maladies infectieu.
ROMAGNY, Pédiatrie.
DE MOURGUES F. Stomatol.
DUROUX, Anatomie.
BOUCHET, Anatomie.
BRETTE, Thérapeutique.
IOMMASI, Anatomie patholog.
RIFFAT, Hygiène.
JOUVET, Pathologie expérim.

FAVRE-GILLY, Hématologie.
GIROD, Histologie et embryologie.
MALLEIN, Chimie analytique.
GRAS, Chimie biologique.
PEYRIER, Physique biologique.
VIALIER-RAYNARD, Bactériologie.
FAUCON, Biologie médicale et Pharmacodynamie.
FLANDROIS, Physiologie.

Agrégés en exercice

PONT, Médecine générale.
VIGNON, Médecine générale.
PLAUCHU, Médecine générale.
TRAEGER, Médecine générale.
DEVIC, Médecine générale.
GARDE, Médecine générale.
PERRIN A., Médecine générale.
LARBRE, Médecine générale.
MORNEX, Médecine générale.
NORMAND, Médecine générale.
FRIES, Médecine générale.
LAMBERT, Médecine générale.
NOEL G., Médecine générale.
ROBERT, Médecine générale.
MARION P., Chirurgie général.
MICHAUD, Chirurgie générale.

JAUBERT DE BEAUJEU, Chirurgie générale.
SAUTOT, Chirurgie générale.
GUILLEMIN, Chirurgie gén.
DE MOURGUES G., Chirurgie générale.
FRANCHILLON, Chirur. gén.
SAUBIER, Chirurgie générale.
MARET, Chirurgie générale.
DESCOTES, Chirurg. générale.
MICHOULIER, Chirurgie gén.
BURTHIAULT, Obstétrique.
DUMONT M., Obstétrique.
GARMIER, Obstétrique.
GIGNOUX, Oto-rhino-laryngologie.

GAILLARD, Oto-rhino-laryng.
FRANCOIS, Pédiatr. et puéric.
BETHENOD, Pédiatr. et puéric.
COLOMB, Dermatologie.
COLIN, Médecine légale.
GUYOTAT, Neuro-Psychiatrie.
SCHOTT Neuro-Psychiatrie.
BONAMOUR, Ophtalmologie.
HUGONNIER, Ophtalmologie.
DURAND, Urologie.
CHASSARD, Electro-Radiolog.
ALLEGRE, Neuro-chirurgie.
FAYSSE, Orthopédie.
SCHNEPP, Orthopédie.
KALB, Pneumo-phthisiologie.
DUMAS, Stomatologie.

Examineurs de la Thèse :

M. L. REVOL, Président :
MM. A. BADINAND, J. DORCHE et L. PERROT, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE
DE MES CHERS PARENTS

Ce travail est dédié en hommage filial et très affectueux à leur souvenir qui m'inspirera toujours une infinie reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

L'affection et la chaleureuse présence dont ils entourent ma vie, méritent mon plus profond respect et ma très affectueuse gratitude.

A MA FEMME

Compagne patiente et tendre, elle m'a soutenu et conseillé dans les moments difficiles des Etudes et de la Vie. Qu'elle partage, aujourd'hui, mon amour et ma joie.

A MON BEAU-FRERE

PROFESSEUR D'HISTOIRE ET GÉOGRAPHIE

En très affectueux hommage.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

GEORGES BRIENS

DOCTEUR EN PHARMACIE

A TOUT LE PERSONNEL
DU LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE

*En sincère remerciement pour son concours dévoué à la conduite de ce travail.
Qu'il nous soit permis de remercier tout particulièrement M. NOUVEL, Professeur Agrégé, dont les conseils éclairés et l'accueil sympathique qu'il nous a toujours ménagés, contribuèrent beaucoup à guider nos recherches.*

A MESSIEURS LOUIS GAYTE et CHRISTIAN MARTIN

En remerciement pour leur aide bénévole à la rédaction de ce travail.

Nous remercions bien vivement de leur collaboration à cette Etude :

M. LE PROFESSEUR GUILLOT, Directeur Scientifique de SPÉCIA.
M. P. BLANC, Pharmacien Chef, département Pharmaceutique O.M.S. (Genève).
M. P. PORTNER, Chief Chemist, WYETH Lab. (U.S.A.).
Dr R. DOLDER, Oberapotheker, Kantonsapotheke (Zürich).
M. W.T. WING, Chief Pharmacist, Newcastle General Hospital (England).
LE PHARMACIEN COLONEL FOIJOLS, Pharmacie Centrale de l'Armée.
L'INSTITUT FRANÇAIS DU CAOUTCHOUC (Paris).

et nous exprimons ici notre gratitude aux caoutchoutiers qui nous ont autorisé à visiter leur fabrication apportant ainsi leur concours et une illustration à ce travail.

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LOUIS REVOL

PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE
PHARMACIEN CHEF DE L'HÔPITAL DU VINATIER
ASSESEUR DE M. LE DOYEN

Nous ne pouvons pas exprimer l'immense reconnaissance que nous éprouvons à votre égard pour l'amicale compétence avec laquelle vous avez guidé nos premiers pas à la faculté puis nos recherches en votre laboratoire. En dépit de vos multiples activités vous avez su consacrer toute votre expérience à la conduite de ce travail dont le mérite semble m'échoir aux yeux de tous. Nous sommes fiers aujourd'hui d'être votre élève après avoir été votre étudiant hier.

A NOS JUGES

MONSIEUR ANDRÉ BADINAND

PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE
PHARMACIEN CHEF DE LA PHARMACIE CENTRALE
DES HOSPICES CIVILS DE LYON

Nous avons toujours apprécié votre ferme indulgence aux examens ainsi que l'accueil empreint de sympathie que vous nous avez réservé en maintes occasions. Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en étant notre juge aujourd'hui.

MONSIEUR JEAN DORCHE

PROFESSEUR DE MATIÈRE MÉDICALE
ET DE LÉGISLATION PHARMACEUTIQUE
PHARMACIEN CHEF DE L'HÔPITAL DE LA CROIX-ROUSSE.

Nous gardons un souvenir très vivant de vos cours. Votre enthousiasme et votre persuasion dans l'exposé de vos idées restent pour nous un exemple de sincérité et de probité tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Nous sommes très sensible à votre présence dans ce jury.

MONSIEUR LOUIS PERROT

PROFESSEUR SANS CHAIRE
PHARMACIEN CHEF DE L'HÔTEL-DIEU

Votre bienveillante compréhension alliée à des connaissances clairement exposées font de vous un maître attachant dont l'enseignement nous demeure agréablement présent. Soyez remercié pour avoir accepté de nous juger en ce jour.

INTRODUCTION

Le caoutchouc, comme on le sait, trouve dans l'Industrie de nombreuses applications, et la Technique pharmaceutique pour sa part n'a pas manqué d'utiliser ses remarquables propriétés élastiques dans le conditionnement de médicaments.

En effet si l'emploi du caoutchouc dans le bouchage, remonte à 1882, époque à laquelle il était utilisé par Thomas HANCOCK comme simple revêtement de fermetures en liège, le bouchon en caoutchouc a trouvé un vaste domaine d'applications avec l'importance croissante des médicaments administrés par voie parentérale, d'abord les antibiotiques, puis bien d'autres à mesure que le flacon remplace l'ampoule dans le conditionnement de l'injectable. De telle sorte qu'aujourd'hui le marché pharmaceutique révèle trois groupes de fermetures élastiques :

1° Les bouchons du type « *pénicilline* » avec lesquels l'Industrie conditionne principalement les antibiotiques simples ou composés, l'insuline, les extraits de foie injectable, les médications lyophilisées, etc...

2° Les bouchons du type « *plasma* » dont l'emploi est maintenant généralisé non seulement pour les flacons de plasma ou de sang humain mais aussi pour la plupart des solutés de gros volume isotoniques ou hypertoniques. le P. A. S. etc...

3° Les bouchons du type « *laboratoire* » qui sont utilisés soit pour obturer les flacons de réactifs alcalins soit surtout en bactériologie et virologie pour clore des tubes contenant un milieu de culture.

Il se pose donc, comme pour l'emploi du verre dans le flaconnage, un problème de comportement et de compatibilité du bouchon vis-à-vis du produit, médicament ou réactif chimique, avec lequel il peut être en contact ; ce

problème prend tout son intérêt au cours de la stérilisation ou de la conservation, où température et temps sont susceptibles de faciliter les altérations du médicament ou de la fermeture élastique.

Mais alors que la qualité du verre est codifiée aujourd'hui dans la plupart des Pharmacopées, il n'en est pas de même en ce qui concerne le caoutchouc. Ceci tient à plusieurs raisons :

1° Le caoutchouc fini n'est pas une entité chimique ; il constitue en réalité un produit complexe « sans cesse en évolution ». Naturel ou synthétique, il contient à côté de l'élastomère hydrocarbure polymère macromoléculaire et ossature du mélange, de nombreux *adjuvants*.

— Certains répondent à un souci d'amélioration de résistance à la chaleur de l'élastomère : des vulcanisants.

— Quelques-uns visent à faire prédominer telle ou telle propriété de l'ensemble : élasticité, dureté : à ce groupe appartiennent les plastifiants et les charges.

D'autres enfin, tendent à prolonger l'inaltérabilité du mélange lors du vieillissement, telles les substances anti-oxygène.

2° La pluralité des origines du caoutchouc naturel, les variations de ses propriétés selon l'espèce botanique productrice ne permettent pas d'obtenir un article fini de qualité constante. En ce qui concerne les caoutchoucs synthétiques, leur multiplicité sur le marché laisse entendre que peu d'entre eux sont susceptibles d'un emploi généralisé.

3° En dépit des efforts réciproques mais par trop isolés de quelques-uns, il ne semble pas qu'il y ait eu jusqu'ici assez de contacts sérieux entre le caoutchoutier et son client.

Le premier se retranche derrière des secrets de fabrication. On pourrait croire que le soin jaloux de la conservation de ces secrets est excessif. En réalité la fabrication du caoutchouc est « plus un art qu'une science » et on est obligé de reconnaître que le seul respect d'une composition bien définie ne garantit pas les mêmes propriétés d'un lot de préparation à l'autre.

L'utilisateur a peut être le tort de ne pas assez préciser les critères particuliers selon l'emploi.

Il résulte de ce défaut d'adaptation de nombreux cas d'incompatibilité entre les médicaments et les fermetures.

Sans doute convient-il de signaler l'existence de qualités excellentes d'élastomères (comme le téflon ou certains composés aux silicones) mais leur prix de revient encore trop élevé interdit actuellement leur emploi systématique par l'Industrie.

Ainsi les problèmes qui se posent sont-ils autrement plus complexes que dans le cas du verre — matériau plus homogène.

Les principales difficultés pratiques d'utilisation des bouchons de caoutchouc pharmaceutique peuvent être résumées ainsi :

1° Si, à l'exemple du verre, le caoutchouc cède certains de ses constituants (charges, vulcanisants, anti-oxydants, pigments, plastifiants) aux produits venant à son contact (poudres, solutés, réactifs, milieux de culture), il peut en plus absorber certaines substances (eau, huiles, antiseptiques...).

2° Mais, le caoutchouc pose aussi des problèmes particuliers inhérents à sa nature :

— son imperméabilité seulement relative aux gaz et à la vapeur d'eau peut être la cause de l'altération d'un médicament hygroscopique ou d'un corps oxydable.

— sa perforation par les aiguilles hypodermiques peut provoquer le détachement de particules du bouchon et émousser la pointe de l'aiguille.

— son interaction avec les médicaments peut amener la décharge de substances toxiques (S, Pb, Zn, amines aromatiques, thiurames) ou pyrogènes.

3° Enfin, l'Industrie pharmaceutique est en droit d'exiger que le bouchon conserve intactes ses caractéristiques au moins aussi longtemps que le médicament qu'il contribue à conditionner. Il sera facile tout au long de ce travail d'illustrer par de nombreux exemples les réactions survenant entre bouchons de caoutchouc et diverses substances médicamenteuses ainsi que leurs conséquences néfastes.

Compte tenu de ces réalités, il n'est pas actuellement possible d'envisager la fabrication d'une qualité idéale de bouchon présentant un prix commercialisable. On doit se contenter de définir une qualité pharmaceutique du caoutchouc par la codification d'essais dotés de normes.

La normalisation que nous proposons utilise un Essai simple, aux techniques faciles à mettre en œuvre, repro-

ductibles donc comparables permettant à l'utilisateur de juger si telle qualité de fermeture peut convenir à l'usage auquel on la destine — étant entendu que cet Essai général devrait le cas échéant être complété par une étude de la compatibilité du bouchon avec le médicament particulier que lui réserve son emploi.

Dans cet esprit, nous avons entrepris l'étude systématique de plusieurs qualités de bouchons de caoutchouc, d'origines différentes, actuellement utilisés par l'industrie pharmaceutique française dans le conditionnement, soit de solutés injectables, soit d'antibiotiques, soit de réactifs.

Une enquête effectuée dans le marché français nous a permis de classer les différents bouchons de caoutchouc en comparant les résultats obtenus pour chaque fermeture dans chaque essai avec les normes de référence que nous proposons.

Dans un but de meilleure compréhension du sujet nous avons ordonné notre étude selon le plan suivant :

PREMIERE PARTIE

Notions de technologie :

1. Caoutchouc : matière première ;
2. Composition du mélange élastique ;
3. La fabrication du bouchon de caoutchouc.

DEUXIEME PARTIE

La fermeture de caoutchouc pour l'usage pharmaceutique :

1. Problèmes soulevés par le bouchage au caoutchouc des préparations médicamenteuses ;
2. Méthodes d'essai des fermetures élastiques à usage pharmaceutique.

TROISIEME PARTIE

Recherches personnelles :

1. Recherches et propositions pour un protocole d'essai ;
 2. Application du protocole à l'essai d'échantillons du commerce.
- Résultats. — Commentaires.

CONCLUSIONS

Nous souhaitons que parmi d'autres ce travail contribue à favoriser en France une meilleure prise de conscience des problèmes posés par la fabrication et l'utilisation des bouchons de caoutchouc pharmaceutiques. Ce n'est que par l'assistance technique mutuelle entre fabricants et utilisateurs que ces problèmes très divers et très complexes pourraient recevoir des solutions acceptables. C'est-à-dire qu'à défaut de « la qualité universelle idéale » permettant toutes les utilisations, pourraient être définies des qualités de caoutchouc répondant le mieux possible aux normes physiques, physicochimiques et chimiques, compatibles avec la nature du produit médicamenteux en cause.

Première Partie

Notions de technologie

La terminologie du mot « caoutchouc » est sujette dans la littérature à de grandes variations, le même mot servant en fait à désigner des produits différents selon les auteurs. Il nous semble donc essentiel, avant d'entreprendre plus à fond cette étude, de définir une fois pour toutes les différents « sens » que l'on peut attribuer au terme « caoutchouc » d'après la nature (exacte) de la substance intéressée.

CHAPITRE I

Le caoutchouc : matière première

Il peut être naturel ou synthétique.

I. — CAOUTCHOUC BRUT NATUREL

Longtemps d'origine sauvage, c'est-à-dire de cueillette, le caoutchouc naturel est aujourd'hui un produit de culture. Son nom vient de « Coa » (bois) et « Otchu » (larme). Il constitue la substance contenue dans les latifères inarticulés de toute une série de plantes dites « à latex » que l'on rencontre généralement dans la zone équatoriale mais aussi dans les pays tempérés.

Le caoutchouc sauvage peut provenir de plus de deux cents arbres, arbustes, lianes ou herbes à caoutchouc appartenant à diverses familles botaniques dont nous rappellerons les principaux représentants (16).

EUPHORBIACÉES : avec le genre Hévée et principalement l'espèce *Hevea brasiliensis* qui demeure, aujourd'hui encore, l'arbre à caoutchouc le plus important. Originaire de la forêt vierge de l'Amérique « *Equinoxiale* » Amazonie, Orénoque, Guyanes, il vit au voisinage des fleuves dans une atmosphère constamment chaude (22 à 35°) et fournit le caoutchouc de Para. C'est un arbre de 20 à 30 m de haut, au tronc cylindrique de 2 à 3 mètres de circonférence portant à une grande hauteur un feuillage étalé d'un beau vert. Les feuilles sont trifoliées, le fruit est une tricoque .

ARTOCARPÉES : dont nous citerons pour mémoire le genre *Ficus* avec *F. elastica* connu sous le nom de caoutchouc d'Assam, arbre spontané en Indo-Malaisie et qui a été répandu aussi en Indochine et à Java.

Le genre *Castilloa* avec *C. elastica*, *C. Uléi*, *C. guatemalensis*... compte une dizaine d'espèces spontanées en Amérique tropicale : du Mexique au Brésil et au Pérou. Ce sont de grands arbres à croissance rapide, remarquables par de larges feuilles distiques. On les nomme Hulé et Càuchô suivant les pays.

APOCYNACÉES : dont les représentants caoutchoutifères appartiennent en majeure partie au genre *Landolphia*. Ce sont des lianes vivant en Afrique équatoriale (Cameroun, ex-Congo Belge, Ouganda) qui fournissent par saignées un latex blanc, générateur d'un excellent caoutchouc.

Les espèces les plus notoires en sont : *L. Owariensis*, *L. Klaini*, *L. Landolphioides* qui constituent avec le genre *Funtumia* (*F. elastica*) les principaux producteurs de « gomme » africaine.

COMPOSÉES : les plantes caoutchoutifères vivent ici dans les pays subtempérés chauds. On peut distinguer :

Parthenium argentatum : arbrisseau spécial à l'Amérique subtropicale (Mexique, Texas, Arizona) connu sous le nom de Guayule et qui a été successivement exploité en grand au Mexique, Californie, puis en Russie (1900-1925). C'est un arbuste de 20 cm à 1,30 m de haut qui vit dans les steppes broussailleuses (chapareilles) de 800 à 2.000 m d'altitude. La plante sèche rend 10 à 15 % de caoutchouc de deuxième qualité.

Taraxacum Kok Saghyz : ce pissenlit, plante herbacée d'origine asiatique fut découvert en 1930 dans le Thian Chan sur la rive droite du Syr Daria. Il est maintenant cultivé en grand (Ukraine) sur des dizaines de milliers d'hectares. La plante qui s'accommode des terrains humides et qui résiste assez bien aux mauvaises herbes se cultive au tracteur. Un hectare fournit 50 à 100 kg de caoutchouc dans la première année et le double si on attend l'été de la seconde année de végétation (KOURZOFF). Le caoutchouc (6 à 24 %) se trouve surtout dans l'écorce externe des racines dont il est extrait par des procédés chimiques ou mécaniques, l'arrachage des racines se faisant mécaniquement.

Deux *Scorsonères* : le *Tau-Saghyz* (*Scorzonera Tau Saghyz*) et le *Teke-Saghyz* (*Scorzonera acanthoclada*) originaires des steppes de l'Asie centrale ont des racines qui contiennent 1 à 35 % de caoutchouc. Il y a quelques années on n'avait pas encore réussi à les cultiver inten-

sivement mais « on conservait des peuplements naturels importants comme réserve pouvant être utilisés rapidement en cas de nécessité impérieuse » (NITCHIPOROVITCH). Selon MASCRE la culture intensive des plantes à caoutchouc herbacées constitue l'une des plus belles réussites de l'économie soviétique.

En fait à l'heure actuelle le caoutchouc sauvage n'a plus beaucoup d'importance. Il ne représente même pas 1 % de la production mondiale, celle-ci provenant d'espèces *cultivées*, surtout à base d'Hévées dont les plantations les plus vastes se trouvent aux Indes Orientales dans les ex-possessiones anglaises et néerlandaises : Malaisie et Insulinde. Mais parmi les espèces de culture le saghyz des Soviétiques tient une place non négligeable.

La saignée des arbres à caoutchouc.

La récolte du latex d'Hévée se faisait au début du siècle et se fait encore aujourd'hui d'une manière très empirique.

En Amazonie, comme le faisaient dans les temps les plus reculés les Indiens « Cambibas », la tradition s'est perpétuée et les actuels seringueiros du Brésil, armés de leur « machadinho » entaillent les troncs d'Hévée d'incisions peu profondes, transversales ou obliques, et recueillent le suc exsudé qu'ils appellent de toute ancienneté « caúchû ».

Cependant la technique est devenue plus ordonnée et moins traumatisante pour l'arbre : encoches de formes diverses (en spirales, en V), ravivage plus ou moins espacé, mais dans tous les cas le « saigneur » doit enlever un copeau aussi mince que possible sans atteindre le cambium. En effet plus la lame est mince plus l'écorce est sauvegardée et l'arbre reste d'autant plus vigoureux que son écorce est moins atteinte.

Le latex exsudé descend le long de l'encoche, suit la rigole verticale ; à la base une petite gouttière métallique l'amène dans un récipient : tasse, godet ou « Cup », en verre, terre cuite ou métal, où il se rassemble.

Ce latex se présente sous la forme d'un écoulement aqueux ; c'est en fait une émulsion naturelle généralement blanche contenant 30 à 55 % de caoutchouc sec, ce pourcentage étant sujet à de grandes variations comme dans tous les produits d'origine végétale. On rencontre à côté du « caoutchouc » qui au point de vue chimique

est un hydrocarbure polymérisé de formule brute $(C_5H_8)_n$, des résines, des gommes, des protéines et un phosphatide du groupe des lecithines : la lipine, des hydrates de carbone, des glycérides et divers sels. Les substances qui accompagnent le caoutchouc sont de nature et de proportions variables de 1 à 70 %, et en dépit de nombreux travaux il n'a pas été encore possible de déterminer le rôle de chacune dans les différences de propriétés du caoutchouc brut.

Présentation du caoutchouc naturel.

LATEX. — On désigne sous ce nom le suc recueilli par incision sur divers hévéas, concentré à 30, 40, 60 % (en caoutchouc sec). Au latex on ajoute des éléments de conservation tels que l'ammoniaque et le formaldéhyde pour empêcher la fermentation, ainsi que des émulsifiants tels que : colle, caséine, agar-agar, savon, etc... En effet le latex initial, qui est une émulsion, n'est pas très stable ; il a tendance à se séparer en deux couches : — le caillot formé par la réunion de globules très ténus (de dimensions comprises entre 0,5 et 3 microns) animés de mouvements browniens au sein du sérum — et le sérum : couche liquide incolore. Cette séparation purement mécanique peut également correspondre à la coagulation.

« La coagulation semblerait résulter de l'insolubilisation des albuminoïdes qui entraîneraient les globules de caoutchouc ; d'autres auteurs pensent que les globules de caoutchouc seraient entourés d'une mince pellicule de résine dont la disparition ou la rupture (effet de la chaleur ou de la pression) déterminerait la coagulation. Plus récemment on a mis en cause un bacille : le bacillus Pandora qui serait un agent de la coagulation, celle-ci étant obtenue après ensemencement en deux ou trois jours à pH optima de 5 à 9. Enfin on a également attribué cette coagulation à des enzymes du latex : les pegnymases » (85).

La coagulation a pour but de rassembler, en un tout homogène facilement transportable pouvant se conserver sans altération les particules de caoutchouc qui sont en suspension dans le latex.

La coagulation, parfois spontanée et immédiate à l'incision (*Ficus*, *Landolphia*), peut être aussi provoquée par divers moyens.

— La coagulation naturelle (dont on vient de décrire les théories du processus) suivie ou non de l'enfumage.

— L'enfumage brésilien fait dans la case (defumador) du seringueiro qui donne les « balachas » (galettes) ou les « bolas » (boules) de caoutchouc.

— La coagulation par l'acide acétique dilué, suivie ou non d'enfumage.

— La coagulation par divers produits chimiques, dont on se sert surtout dans l'industrie : acide oxalique, acide formique additionnés éventuellement de sels tels que le bisulfate de sodium. Quelquefois on utilise également les fluosilicates.

— FEUILLES FUMÉES. — Cette forme est obtenue à partir du latex coagulé qu'on exprime entre des rouleaux quadrillés (dont l'empreinte subsistera sur la feuille). Les feuilles sont mises à sécher, puis on les fume dans un but de conservation. On obtient ainsi un produit à coloration brune et à odeur caractéristique.

— CRÊPES ET SHEETS. — A partir du latex coagulé on peut laver soigneusement le coagulum et le faire passer entre des cylindres métalliques cannelés sous courant d'eau, qui élimine les matières minérales et les impuretés organiques, en donnant un produit blanc ivoire, inodore, annelé suivant son épaisseur et sa longueur soit « crêpes » soit « sheets ».

Propriétés du caoutchouc naturel brut.

Le caoutchouc brut lavé représente une masse amorphe élastique allant du jaune au noir en passant par le brun.

a) PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET PHYSICO-CHIMIQUES

De poids spécifique compris entre 0,90 et 0,96, le caoutchouc est soluble dans un mélange :

Sulfure de carbone		100 parties
Alcool		6 parties

Il se « dissocie » au contact du chloroforme, benzène, tétrachlorure de carbone, essence de térébenthine.

Au point de vue de la solubilité, le caoutchouc se comporte comme un liquide : les molécules sont « libres

de glisser l'une sur l'autre, caractéristique de l'état liquide » comme l'a écrit HAWORTH (40).

Action de la température. — Entre + 4°C et 50°C l'élasticité ne change guère (elle est d'environ 5 fois la longueur).

Pour des températures inférieures à + 4° C le caoutchouc devient raide et dur. L'élasticité diminue, ne devient que lentement réversible, puis cesse définitivement.

A haute température le caoutchouc devient plus plastique qu'élastique ; il conserve alors la déformation qu'on lui fait subir (c'est ce que l'on réalise lors de la plastification thermique à l'étuve à 70° C).

Le caoutchouc se ramollit à 145-150° C ; il devient gluant, visqueux très adhérent, il perd son élasticité. A 180-200° C c'est un liquide noirâtre tenace.

Action des gaz et de la vapeur d'eau. — Les caoutchoucs bruts sont plus ou moins perméables aux gaz, selon le type de caoutchouc et de gaz. Ainsi dans le cas de l'oxygène HAWORTH (40) a noté que la perméabilité du caoutchouc naturel était environ de 12×10^{-8} cm³/seconde à une température de 17°C pour un échantillon de 0,025 mètre d'épaisseur, une surface de 0,000645 m² sous une pression de 1 atmosphère. Le processus serait une fonction de la solubilité et de la diffusion du gaz.

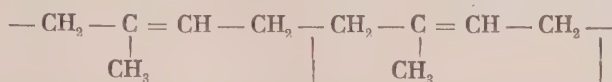
— L'absorption d'eau par le caoutchouc brut naturel est surtout influencée par la quantité de constituants « non caoutchouc » présents : particulièrement les sucres et les protéines. Les caoutchoucs très purifiés avant une faible proportion de substances « non isopréniques », absorbent très peu d'eau.

b) COMPORTEMENT ET PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

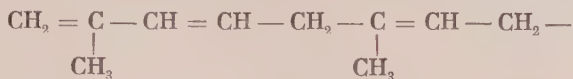
Constitution chimique. — La formule brute de l'hydrocarbure caoutchouc est (C₅ H₈)_n. Dès 1826, FARADAY constatait que cet hydrocarbure était insaturé et qu'il existait une double liaison pour chaque groupe C₅ H₈. Par craquage de la molécule à 350°C sous vide, BOUCHARDAT recueille et isole parmi les produits de distillation, l'isoprène, maillon de ce polymère.

Les travaux de HARRIES (37) sur l'ozonolyse du caoutchouc ont montré que cette macromolécule était de structure filiforme. L'isoprène présente une liaison libre

à chacune de ses extrémités et les maillons se soudent les uns aux autres en donnant une macromolécule en forme de chaîne linéaire.

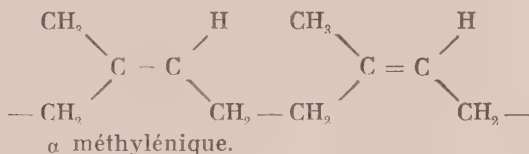


En fait il peut y avoir déplacement d'un hydrogène et formation de doubles liaisons conjuguées du type :



Enfin on doit noter que les deux carbones de chaque double liaison portent des groupes différents ; il y a donc possibilité d'une isomérisie stéréochimique avec les formes *cis* et *trans*.

Le caoutchouc constitue la forme *cis*, la forme *trans* se trouvant dans la gutta percha et la balata.



Grandeur moléculaire. — Les méthodes généralement utilisées pour déterminer le poids moléculaire du caoutchouc sont surtout l'osmométrie et la viscosimétrie. Du fait de la fragilité des molécules de caoutchouc vis-à-vis de l'oxygène, il s'ensuit que ces mesures si minutieuses soient-elles ne donnent qu'une approximation. Il est probable en effet que l'on mesure surtout les dimensions de molécules déjà partiellement oxydées et dont l'évolution est constante. A titre indicatif nous pouvons supposer cependant qu'un hydrocarbure de caoutchouc pur et homogène possède un poids moléculaire de 340.000 et compte quelques 5.000 doubles liaisons. Le même caoutchouc fortement malaxé et oxydé n'a plus qu'une masse moléculaire moyenne de 12.000 et un degré de polymérisation voisin de 170.

Réactions d'addition et de condensation. — Les propriétés chimiques sont essentiellement déterminées par la constitution éthylénique de l'isoprène, le siège principal des réactions étant la double liaison.

HYDROGÉNATION. — Le caoutchouc fixe l'hydrogène sous pression à 200° C en présence d'un catalyseur (nickel). On obtient des solides plus ou moins élastiques ou bien parfois des huiles (par suite de dégradations moléculaires).

HALOGÉNATION. — L'élastomère fixe le fluor, le chlore, le brome sur la double liaison. On obtient des produits d'addition dont les plus intéressants sont le caoutchouc chloré : blanc, pulvérulent, thermoplastique, résistant remarquablement aux acides et aux bases.

ACTION DES HYDRACIDES. — C'est ainsi que l'acide chlorhydrique se fixe à raison d'une molécule de HCl par double liaison. On obtient le caoutchouc chlorhydraté, substance blanche et dure qui possède de remarquables propriétés d'imperméabilité, de résistance au déchirement et de relative ininflammabilité.

OXYDANTS. ACTION DES AGENTS DE VIEILLISSEMENT. — Le caoutchouc brut présente une mauvaise résistance aux agents de vieillissement : oxygène, ultra-violets, ozone. Ceci est dû au degré élevé d'insaturation de la molécule qui compte une double liaison pour cinq atomes de carbone.

Oxygène. — S. PEACHEY (78) le premier montra que le caoutchouc pouvait fixer jusqu'à 47 % de son poids d'oxygène. Or, nous savons maintenant qu'il suffit de fixer 1 % d'oxygène pour provoquer une chute des propriétés mécaniques dépassant 90 % de la valeur initiale. La structure asymétrique de la double liaison polyisoprénique semble particulièrement sensible aux actions oxydantes et le groupement α méthylénique voisin peut jouer aussi un rôle actif dans la réaction. L'oxygène provoque une cassure des chaînes hydrocarbonées macromoléculaires avec formation de produits de scission à fonction oxygénée.

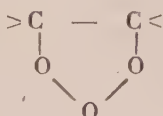
Catalyseurs « prooxygènes ». — La dégradation de la molécule de l'hydrocarbure caoutchouc serait catalysée par la présence de certains métaux dont les formes les plus efficaces sont les sels organiques solubles dans le milieu macromoléculaire. On peut citer ainsi les oléates, linoléates, naphthénates, résinates de cuivre, manganèse, cobalt et fer. Le caoutchouc naturel cru est très sensible à l'action de ces produits et des doses de l'ordre de 10^{-3} % ont déjà un effet.

— Signalons en outre que l'oxygène voit aussi son action renforcée par la chaleur.

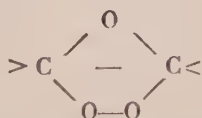
Lumière solaire. — Elle a une action certaine sur les élastomères et plus particulièrement sur le caoutchouc naturel. Expérimentalement on constate que les radiations solaires provoquent des phénomènes d'oxydation complexes se traduisant généralement par un poissage ensuite par un durcissement de la surface du caoutchouc avec apparition d'un réseau de craquelures caractéristiques.

La présence de peroxydes dans le caoutchouc qui a été exposé à la lumière peut être démontrée, en plaçant celui-ci en contact avec un film photographique, qui, après développement, apparaît voilé à cause de l'action de ces peroxydes : c'est l'effet Russel.

Ozone. — L'ozone agit classiquement sur les doubles liaisons pour donner des ozonides. La réaction s'effectue sur du caoutchouc cru ayant gonflé dans un solvant insensible à l'ozone, tel que le chloroforme. On fait passer alors dans la dissolution un courant d'oxygène contenant une certaine proportion d'ozone. On obtient selon la quantité d'Ozone, soit un ozonide normal du type



soit l'ozonide du type



de formule brute $(C_6H_8O_3)_x$

Pratiquement cette réaction se manifeste par l'apparition de craquelures dues, semble-t-il à la formation en surface d'ozonides de caoutchouc, lesquels ont perdu l'élasticité caoutchoutique et forment un film mince, dur et friable.

Action de produits divers. — Nous signalerons pour mémoire que le caoutchouc fixe aussi des dérivés nitrosés, SO^2 , des thioacides, des phénols, aldéhydes, acides gras, etc...

Action du soufre. — Elle constitue certainement la principale propriété chimique du caoutchouc ; elle donne

lieu d'ailleurs à une transformation radicale de l'élastomère, celle que l'on attend de la vulcanisation.

La fixation du soufre sur le caoutchouc sera envisagée au cours du chapitre spécial réservé aux vulcanisants.

ACTION DES COMPOSÉS ETHYLÉNIQUES. — Il y a lieu de faire une place à cette catégorie de produits. En effet :

— d'une part elle comporte des monomères vinyliques, susceptibles de se fixer sur le caoutchouc (tels le nitrile acrylique, le styrolène) par simple malaxage avec l'hydrocarbure polyisoprénique, en se polymérisant simultanément et en donnant naissance à de longues chaînes latérales.

— d'autre part cette réaction conduit ainsi à de véritables caoutchoucs modifiés qui sont maintenant désignés par le terme de « caoutchoucs greffés » dont certains types sont déjà préparés en Angleterre sous le nom « d'Heveas Plus ».

RÉACTIONS DE SCISSION ET DE DÉGRADATION. — Quand le caoutchouc subit certains traitements, la viscosité de ses solutions diminue par suite de la scission des longues molécules en tronçons plus petits c.a.d. d'une dépolymérisation ; mais il se produit aussi des isomérisations et des oxydations, si bien que toutes ces transformations chimiques sont groupées sous le terme de « dégradation ».

— C'est ainsi que par pyrolyse sèche à 350° C en présence de chlorure d'aluminium on obtient des hydrocarbures légers saturés présentant des caractères voisins de l'essence et des huiles lourdes.

— Sous l'influence de l'oxygène le caoutchouc subit une autoxydation « initiée » par la formation de peroxydes et dont les effets se traduisent par exemple par « le tournage au gras » du produit (c.a.d. l'obtention d'un caoutchouc collant et poisseux).

RÉACTIONS DE CYCLISATION. — Sous l'influence de la chaleur (en atmosphère inerte à 200° C) ou d'agents chimiques dits « cyclisants » tels que SO^4H^2 , l'acide chlorostanneux, les phénols en milieu acide, etc... le caoutchouc naturel peut présenter une diminution de sa « non saturation » au profit de liaisons internes avec formation d'anneaux ou de cycles reliés entre eux par des chaînes carbonées. C'est ainsi que l'on obtient des caoutchoucs cyclisés du type « thermoprène » ou « pliolite » utilisés dans l'industrie.

Avantages et inconvénients des caoutchouc naturels.

En résumé les élastomères naturels ont l'*avantage* d'une production importante et d'une bonne élasticité, mais en contre-partie ils présentent les *inconvénients* dont les plus importants sont les suivants :

— une hétérogénéité due à leur origine botanique variée, une mauvaise résistance aux agents de vieillissement, une imperméabilité médiocre aux gaz.

Ces défauts ont conduit les chercheurs à mettre au point des élastomères de synthèse plus homogènes, et donc de propriétés plus constantes.

II. — CAOUTCHOUCS SYNTHETIQUES

Ils sont très nombreux et appartiennent à différents types.

a) LE PLUS PROCHE DU CAOUTCHOUC NATUREL EST ÉVIDEMMENT LE « POLYISOPRENE »

Ce produit est commercialisé sous le nom de caoutchouc « Coral » ou « Natsyn ». Il possède toutes les caractéristiques du caoutchouc naturel, mais il est beaucoup plus homogène et se trouve dépourvu des impuretés minérales ou organiques.

b) LES DÉRIVÉS DU BUTADIÈNE

Ils sont très importants tant par leur nombre que par leur production. Comme il est fréquent, c'est la guerre (1914-1918, d'abord, puis 1939-1945) qui a permis le développement et l'amélioration des gommages synthétiques. Isolée de tous les pays tropicaux où l'on récolte le caoutchouc, l'Allemagne dès 1914 avait résolu la question en utilisant un produit baptisé du nom de méthyl-caoutchouc parce qu'il était obtenu à partir du diméthyl-butadiène ou méthyl isoprène.

Les caoutchoucs artificiels dérivés du Butadiène :

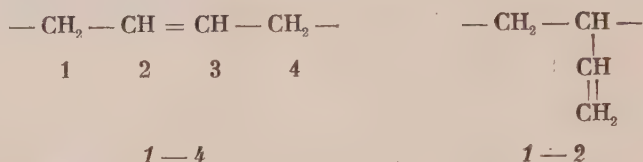


sont généralement des copolymères. La copolymérisation se fait en proportions définies pour un même type d'élastomère, mais les constituants, A et B par exemple, ne

sont pas disposés de façon régulière sous forme d'une chaîne ABABABAB..., ils sont assemblés en des combinaisons du type AAAABBABBBAB...

Le butadiène polymérisé avec lui-même sous l'action catalysante du sodium fournit toute une série de produits désignés sous le nom générique de « bunas » (le terme vient de BUtadiène et NAtrium, nom allemand du sodium).

La structure de ce polymère est complexe ; la polymérisation pouvant s'effectuer par addition en 1-4 ou en 1-2.



et le groupe latéral ---CH=CH^2 de l'addition en 1-2 pouvant aussi continuer à réagir avec d'autres molécules du monomère, ce qui conduit à des polymères réticulés. Par ailleurs les portions de chaîne correspondant à l'addition en 1-4 donnent lieu, de même que dans le cas du caoutchouc naturel, à une stéréoisomérisie cis-trans.

Ces caoutchoucs « Bunas » sont dits chiffrés : nous avons ainsi le Buna 85 et le Buna 115. Les Bunas chiffrés diffèrent entre eux par le degré de polymérisation (n) d'autant plus bas que la surface du catalyseur sodium est plus grande.

Le butadiène polymérisé avec le styrène : $\text{C}^6\text{H}_5\text{---CH=CH}^2$ donne le « buna S » allemand mis au point sous le nom de G. R. S. (abréviation selon certains auteurs de « General Rubber Synthetics » ou selon d'autres de « Government Rubber Styrene ») par les Etats-Unis lors de la dernière guerre mondiale.

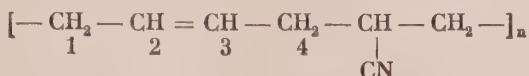
Sa structure est comparable à celle de la polymérisation des Bunas mais ici le monomère est différent.

Ses propriétés sont voisines de celles du caoutchouc naturel, mais il résiste mieux au vieillissement et à l'abrasion ; son prix correspond à celui du caoutchouc naturel.

Le butadiène peut être aussi polymérisé avec le nitrile acrylique $\text{CH}_2=\text{CH---C}\equiv\text{N}$, on obtient alors le caoutchouc « nitrile » G. R. A. appelé « Perbuna » (allemand) ou « Hycar OR » (américain) dans le commerce. En ce qui concerne la structure de cette macromolécule le

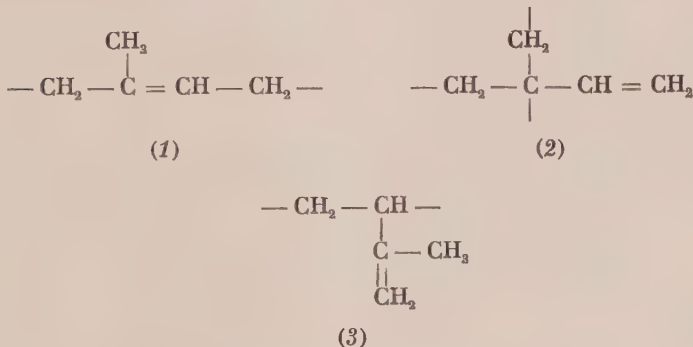
nitride acrylique semble exercer un effet d'orientation sur la polymérisation en 1-4.

Cette qualité est dotée d'excellentes propriétés mécaniques et présente l'avantage de résister aux huiles aux essences ainsi qu'aux solvants.



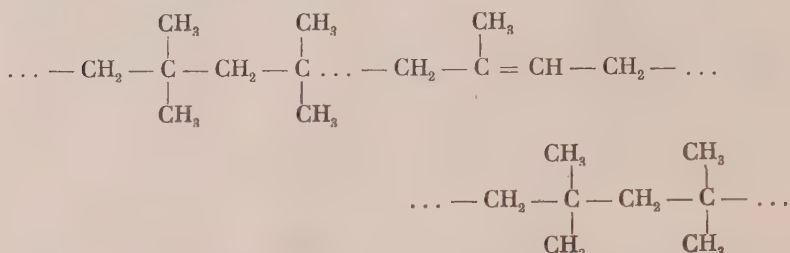
Copolymérisé avec de l'isobutylène, on obtient un produit saturé, d'élasticité faible, non vulcanisable et dont les dénominations commerciales sont « *Vistanex* » ou « *Oppanol* ». Les proportions de butadiène sont telles qu'on doit considérer cet élastomère comme un polyisobutylène modifié.

Si l'on ajoute 1 à 5 % d'isoprène à ces polyisobutylènes, on obtient le caoutchouc *Butyl* ou qualité *G.R.I.* Il semble que la structure du Butyl soit similaire à la structure linéaire des polymères de l'isobutylène, ces deux produits donnant des raies superposables aux rayons X. En ce qui concerne les molécules d'isoprène, celles-ci peuvent être polymérisées sous une des trois formes suivantes :



A l'ozonolyse REHNER conclut à une très nette prédominance de l'isoprène sous la forme (1) dans le butyl caoutchouc, le maillon isoprène s'introduisant dans la chaîne de façon isolée, c'est-à-dire sans succession de groupements isopréniques à la suite les uns des autres. Nous pouvons dire enfin qu'il semble établi que la molécule de Butyl ne possède pas de liaisons transversales en ponts, ce qui explique certaines de ses propriétés physiques.

Pratiquement la formule du G. R. I. peut être donc figurée de la manière suivante :



La copolymérisation entre l'isobutylène et l'isoprène est effectuée en solution en présence de sels métalliques comme le Cl^3Al .

Le caoutchouc Butyl se présente sous l'aspect d'un solide plastique inodore, légèrement coloré ; il est commercialisé sous les noms « ensay Butyl » « polysar Butyl ».

Les avantages du G. R. I. résident :

— dans son imperméabilité aux gaz : des essais ont en effet montré que l'air diffuse 10 à 12 fois moins vite à travers le Butyl qu'à travers le caoutchouc naturel.

— dans sa résistance chimique, surtout après vulcanisation aux huiles végétales et animales aux acides ClH , PO^4H^3 , SO^4H^2 , NO^3H , aux bases, ainsi qu'à un grand nombre de produits et réactifs chimiques : (sels de cuivre, de cobalt, de manganèse, de fer...).

— dans sa résistance remarquable aux agents de vieillissement (oxygène, ultra-violets, ozone, chaleur, basses températures...). Ceci résulte d'une saturation assez forte de la macromolécule.

— dans ses excellentes propriétés isolantes.

— enfin dans son prix compétitif avec le caoutchouc naturel.

Les deux principaux inconvénients du butyl sont :

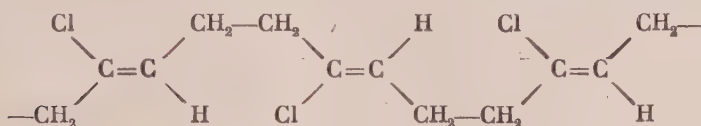
— des temps de vulcanisation supérieurs à ceux du caoutchouc naturel ;

— une élasticité moindre que d'autres caoutchoucs, au bénéfice cependant d'une plasticité dont on peut tirer parti (le Butyl ne nécessite pas de prémastication).

Le vinylacétylène $\text{CH} \equiv \text{C} - \text{CH} = \text{CH}^2$ conduit par fixation de HCl , au chloroprène ou 2 chloro 1-3 butadiène

$\text{CH}^2 = \text{CCl} - \text{CH} = \text{CH}^2$ dans lequel un atome de chlore remplace le groupement méthyle de l'isoprène. Le chloroprène, qui est un liquide, peut à son tour se polymériser en un produit plastique le G. R. M. commercialisé sous les noms de « Néoprène » ou « Souvren » dont il existe de nombreuses variétés différenciées par des lettres ; la plus répandue est la variété GN.

L'ozonolyse du polychloroprène a montré que la polymérisation s'effectuait presque entièrement par addition en 1-4 ; d'autre part d'après les diagrammes de diffraction aux rayons X, la configuration stéréoisomérique liée au C asymétrique portant l'atome de chlore serait de la forme trans. Selon ces données, nous pouvons donc nous représenter schématiquement la structure du Néoprène, qui est du type :



La plupart des néoprènes secs sont fabriqués en « bâtons » de dimensions convenables, de couleur ambrée claire, chacun d'eux pesant entre 150 et 300 grammes.

Les vulcanisats de néoprène se caractérisent par certaines propriétés remarquables :

— ils présentent une excellente résistance à la lumière solaire ;

— leur supériorité est réelle sur les articles à base d'autres élastomères en ce qui concerne la résistance à la chaleur, à l'ozone et à la flamme ;

— Le néoprène est de 4 à 6 fois plus résistant à la pénétration des gaz que le caoutchouc naturel ; ainsi la perméabilité du G. R. M. à l'hydrogène à 63° C est de : $6,8 \times 10^{-8} / \text{cm}^3 / \text{cm}^2 / \text{cm} / \text{s} / \text{at.}$; tandis que celle du caoutchouc est de 28×10^{-8} ;

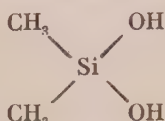
— ils offrent un très bon comportement vis-à-vis des huiles et des essences, comparable à celui que possède le « Perbunan » ;

— leur élasticité est excellente.

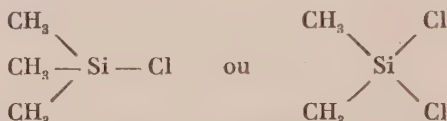
Nous noterons cependant que son prix élevé en limite malheureusement l'emploi.

D'autres élastomères sont de structure totalement différente :

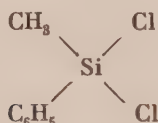
Les dérivés des silicones « Silastic » « Rhodorsil » proviennent de la polymérisation vers 150 C° des dérivés alcoylés et hydroxylés du silicium comme le diméthylsilanol



en présence de plastifiants, lubrifiants et peroxydes organiques. Ce sont des gommés chargées de pigments très fins pouvant être utilisés avantageusement à la place des caoutchoucs naturels et synthétiques courants. Leur constitution est du type :



ou encore



Suivant les proportions relatives de molécules mises en œuvre en vue de la polymérisation, on obtient des macromolécules linéaires courtes ou longues, réticulées ou non, qui conditionnent les propriétés physiques attendues : on réalise ainsi des fluides stables (huiles de silicones), des produits élastiques ou des résines dures.

Il est à noter que la préparation de ces élastomères « polysiliconés » ne nécessite ni vulcanisant ni accélérateur, ce qui élimine d'emblée deux causes importantes de décharges des produits finis.

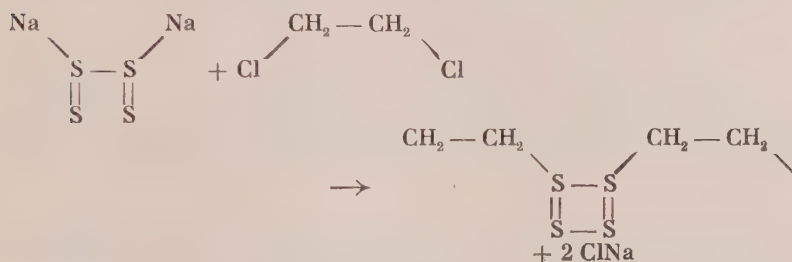
Les élastomères de ce type, en particulier le « Rhodorsil 13.023 » ou « H 4 B » et plus récemment l'élastomère « Rhodorsil G7G » conservent leurs propriétés mécaniques et diélectriques à des températures élevées (jusqu'à 250° C) sans altération. Ils ne sont ni toxiques, ni corrosifs, ne dégagent aucun produit nocif. Ils ne vieillissent pas et sont imperméables aux gaz et à la vapeur d'eau sous une

épaisseur de 5 mm, ils résistent à la plupart des agents chimiques dilués. Ils peuvent en outre supporter sans crainte des stérilisations répétées même par la chaleur sèche à 180°-200°C. Enfin leur tenue thermique est exceptionnelle jusqu'à des températures aussi basses que — 85° C, et ils demeurent stables en présence d'huiles ou d'essences (71).

Malheureusement, leur prix de revient dépasse de loin les possibilités d'un emploi systématique.

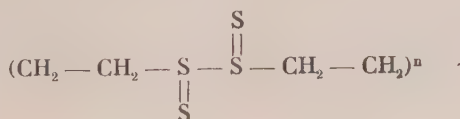
Un autre élastomère de structure originale est fabriqué en France sous le nom de Thiogommes R et S et sous les noms de « Thiokol A » aux Etats-Unis, « Ethanite » en Belgique, « Résinite » en U.R.S.S., « Thioprène » en Italie, « Stamikol » en Hollande.

Ce polymère est obtenu par action du tétrasulfure de sodium sur le 1-2 dichloréthane selon le schéma suivant :



L'interprétation des diagrammes de rayons X amène à conclure, qu'à l'état de repos, le polymère est constitué de longues chaînes enchevêtrées ; l'orientation par étirage donnant un diagramme de fibres net avec absence de réticifications secondaires.

PATRICK (77) en étudiant l'action des alcalis caustiques sur cette macromolécule (il obtint un polymère ne contenant que deux S pour un C²H⁴) en a tiré la conclusion qu'il n'y avait que deux atomes de S en chaîne principale (ceci étant confirmé par l'examen des produits de distillation sèche où l'on obtient toujours un produit stable : le disulfure de diéthyle) et que les deux autres étaient accrochés en chaîne latérale avec alternance régulière des éléments de la chaîne selon le schéma :



Pour qu'apparaissent les propriétés élastiques, il faut qu'il y ait toujours au moins un atome de S en chaîne latérale tous les deux éléments de la chaîne. Le fait que ce polymère n'est pas susceptible de se dissoudre ou de gonfler dans un solvant usuel a rendu difficile la détermination du poids moléculaire moyen des macromolécules et par conséquent la longueur des chaînes. Néanmoins on peut penser que le nombre d'éléments de la chaîne n'est pas très élevé (de l'ordre de la centaine) ce qui est nettement inférieur aux polymères vinyliques ou butalastiques dont le nombre d'unités atteint plusieurs centaines de mille.

En ce qui concerne les propriétés, nous pouvons noter :

— Une imperméabilité à l'eau et à la vapeur d'eau environ 6 fois plus grande que celle du caoutchouc déprotéiné ;

— une imperméabilité aux gaz (comme l'hydrogène), cinquante fois supérieure à celle de l'élastomère naturel ;

— vis-à-vis des réactifs, une résistance appréciable aux huiles et aux essences ;

— mais aussi une odeur soufrée très prononcée avec effet lacrymogène sensible dès qu'on dépasse la température ambiante. Ce caractère organoleptique est un inconvénient notoire quant à leur emploi dans le conditionnement pharmaceutique.

D'autres produits par contre intéressent le conditionnement tel le chlorure de polyvinyle polymérisé sous la forme :



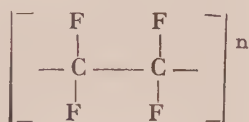
commercialisé avec les noms d'Igelite (PCU Allemande), Rhodopas X (Rhône Poulenc), Gobanyle (Saint-Gobain)... Ce produit, une fois fini, présente une grande hyalinité et une résistance chimique et mécanique appréciable ; cependant sa tenue thermique n'est pas bonne et au-delà de + 80° C, il se déforme. D'autre part, le chlorure de polyvinyle a tendance à se décomposer avec départs d'ions $\text{Cl}^- \text{H}^+$ sous forme de HCl selon une réaction en chaîne autocatalysée. Pour palier cet inconvénient, on a essayé un grand nombre de stabilisateurs dont le plus intéressant serait le dilaurate de dibutylzinc.

Enfin, nous citerons le *Polyéthylène*. Si ce polymère n'atteint pas la grande hyalinité du chlorure de polyvinyle, il surpasse ce dernier en ce qui concerne la résistance chimique. Son élasticité est conservée dans une marge de

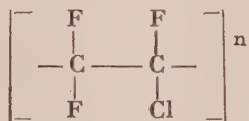
température allant de — 60° C à + 80° C ; il ne subit en outre aucune déformation jusqu'à + 103° C mais à des températures plus élevées sa stabilité n'est pas suffisante pour supporter une stérilisation. Les deux grandes qualités du polyéthylène sont : sa grande rigidité qui lui confère un emploi important comme bouchon de flacons de tablettes et dragées, et sa résistance remarquable aux agents de vieillissement.

Pour clore ce tour d'horizon des principaux élastomères de synthèse utilisés ou utilisables, il est peut-être bon de rappeler l'existence de deux dérivés du polyéthylène :

— *Le polytétrafluoréthylène ou Téflon* (Du Pont de Nemours U.S.A.).



— *Le polytrifluorochloréthylène ou Kel-F* (Kellog U.S.A.)



Ces deux composés éthyléniques fluorés sont absolument exceptionnels par leurs caractéristiques chimiques et thermiques ; ils présentent une inertie totale vis-à-vis des solutés, tout en étant imperméables aux gaz et à la vapeur d'eau à 130° C sous des épaisseurs ne dépassant pas 2 à 3/10 de mm. Ils sont stables jusqu'à 400° C, température au-delà de laquelle se produit une dépolymérisation. Ils résistent à la plupart des réactifs chimiques même les plus concentrés tels les acides forts ou les lessives alcalines. Malheureusement, une fois encore, le prix de revient interdit, tout au moins actuellement, leur emploi systématique dans l'industrie.

On trouvera dans le tableau ci-après une vue d'ensemble des divers caoutchoucs synthétiques utilisés avec leurs principales propriétés.

Elastomères	Propriétés mécaniques	Résistance aux agents de vieillessement	Imperméabilité aux gaz et à l'eau	Tenue à la chaleur	Résistance aux huiles et aux essences	Résistance aux réactifs chimiques	Divers	Prix
« Coral »	+						très homogène	
G.R.S.	+	+						
Perbunan	+				+	+		
Oppanol	—	+				+		
Butyl	—	+			+	+	temps de vulcanisation allongé	+
Néoprène	+	+	+	+	+		odeur soufrée désagréable	—
Tiokol			+			—	dépolymérisation avec libération HCl	
Chl. de Polyvinyle	+			—		+	grande rigidité	
Polyéthylène	—	+		—				
Teflon	+	+	+	+	+	+		
Kel. F.	+	+	+	+	+	+		
Silastic	+	+	+	+	+	+		

— Le signe + signifie que la propriété qu'il désigne est particulièrement remarquable pour cette qualité de caoutchouc. Le signe — a la signification inverse.

— Les cases où ne figure aucun signe indiquent que la substance en question a pour la propriété correspondante un comportement voisin de celui du produit naturel.

— Pour la colonne « Prix » le signe + indique un prix compétitif avec le caoutchouc naturel donc intéressant, le signe — évoque un prix de revient élevé.

CHAPITRE II

Composition de mélange élastique

Il constitue la majorité des articles de caoutchouc que l'on rencontre dans le commerce. C'est un « mélange » fait à partir de l'élastomère brut naturel ou synthétique auquel est ajoutée toute une variété de produits choisis dans le but de répondre aux deux nécessités suivantes :

- faciliter la fabrication du produit caoutchouteux ;
- contrôler, en les augmentant ou en les diminuant, les propriétés physiques et chimiques de l'élastomère brut naturel ou synthétique choisi comme ossature du mélange, ainsi que le comportement à l'usage de l'article terminé.

Selon leur principale fonction dans le caoutchouc composé, les ingrédients peuvent être classés en diverses catégories et de la manière suivante :

1. — LES CHARGES

Elles ont été souvent considérées à tort comme des substances de remplissage destinées à abaisser le prix de revient, ces charges constituent en réalité un « co-support » des propriétés physiques qui n'existeraient pas sans elles (31).

Leur action se manifeste principalement dans l'augmentation :

- de la charge de rupture,
- de la résistance au déchirement,
- de la résistance à l'abrasion.

Leur présence permet une meilleure tenue du caoutchouc aux forces mécaniques qui lui sont imposées, par exemple le vide (obligatoire pour certaines fabrications),

les surpressions survenant dans l'autoclave au cours de la stérilisation.

Parmi les représentants de cette catégorie d'ingrédients, nous pouvons citer :

a) Les noirs de carbone.

Ils sont obtenus par divers procédés :

— Les procédés au tunnel (Channel Process) : c'est une combustion incomplète d'un gaz naturel dans une série de brûleurs dont les flammes viennent s'écraser sur un fer en U. Le noir se dépose sur ce dernier.

— Les procédés au four continu, par combustion partielle d'un gaz naturel pulvérisé en présence d'une quantité contrôlée d'air. Les fumées sont refroidies par lavage et l'on sépare électrostatiquement le noir obtenu.

— Les procédés au four cyclique par décomposition thermique d'un hydrocarbure gazeux en C et en H, la chaleur nécessaire étant fournie par la combustion d'une partie de ce gaz.

Les produits sont désignés par l'abréviation du procédé de préparation :

E.P.C.	Easy Processing Channel
S.R.F.	Semi Reinforcing Furnace
H.A.F.	High Abrasion Furnace.

Selon leurs méthodes d'obtention, les noirs de carbone présentent des propriétés diverses qui seraient conditionnées :

— par la grosseur des particules exprimées « en diamètre moyen » ou par la surface spécifique ;

— par le pH des noirs mesuré avec une électrode en verre sur une bouillie aqueuse de noir, décantée ;

— par l'indice de structure calculé à partir d'une mesure d'absorption d'huile de lin pure ;

— par la résistivité ;

— par le taux d'absorption d'un accélérateur témoin : la diphenyl guanidine ;

— par la formation de gels complexes : carbone-élastomère.

Pratiquement, on peut retenir que :

les noirs au tunnel sont plus fins que les noirs au four. Or, plus la surface spécifique est grande, plus se manifeste l'action renforçante.

— les noirs au tunnel sont tous acides, ceux au four généralement alcalins, ce qui entraîne un comportement très dissemblable dans les élastomères, les noirs au tunnel conduisant le plus souvent à des mélanges moins précoces et moins rapides que les noirs au four.

— les noirs conducteurs appartiennent à la classe des noirs au tunnel, ou au four par combustion.

— la formation de gels complexes carbone-élastomère est nécessaire pour obtenir une action renforçatrice pratique.

— enfin la connaissance du taux d'absorption de l'accélérateur permet d'ajuster la proportion de ce produit dans un mélange selon la qualité du noir employé.

Parmi les produits les plus utilisés on distingue le graphite de cornue, le noir de fumée, le noir de lampe (carbon black) qui sont commercialisés sous de nombreuses appellations (PHILBLACK).

Ces corps rendent le caoutchouc très dur et très résistant à la cassure ainsi qu'aux fissures et aux modifications de formes ; en revanche, l'élasticité est diminuée et d'autre part les noirs écartent toute possibilité de fabrication de mélanges clairs. Les noirs de carbone ne réduisent que faiblement la perméabilité des caoutchoucs aux gaz, les charges lamellaires (poudre d'aluminium ou de mica) étant beaucoup plus efficaces dans ce domaine (107).

b) Autres charges renforçantes.

1° Argiles et kaolins

L'argile est une roche sédimentaire formée de silicate d'alumine hydratée et dont le terme le plus pur est le kaolin. Extrait des gisements, le minerai est traité par voie sèche (système de soufflerie) ou par voie humide (formation de lait kaolinique) pour obtenir une qualité commerciale ordinaire dans le premier cas, supérieure dans le second.

— On classe généralement les argiles pour caoutchouc en dures et tendres.

— celles qui donnent une résistance élevée à la traction, une bonne résistance à l'abrasion et des mélanges rigides, sont des argiles dures.

— les autres, qui sont tendres, présentent des propriétés inverses.

— Nous pouvons rapidement résumer les caractères généraux et distinctifs des argiles :

— leur densité est de l'ordre de 2,6.

— tamisage : les meilleures qualités d'argiles doivent avoir le minimum de refus au tamis 325.

— dimension des particules : une argile de bonne qualité contient environ 80 % de particules mesurant 2 microns ou moins, tandis que les argiles tendres n'en contiennent que 56 %.

— humidité : les argiles kaoliniques ne sont pas hygroscopiques.

— couleur : les argiles dures sont en général plus foncées que les argiles tendres.

— la sédimentation dans l'eau donne une idée des propriétés renforçatrices de l'argile.

— pH : une dispersion d'argile dans l'eau a une réaction acide.

— les argiles ont la propriété d'absorber divers produits chimiques dont la diphényl guanidine (DPG).

La valeur de cette adsorption sous la forme d'un indice DPG permet de relier un effet de la vulcanisation avec la nature de l'argile étudiée.

— En ce qui concerne les propriétés conférées au mélange par leur présence, deux actions principales doivent être retenues :

— un effet retardateur à la vulcanisation lié au pH acide et à la capacité d'adsorption des argiles.

— un effet de renforcement : les argiles ont la propriété de « raidir les mélanges crus » (cette action serait un peu plus faible qu'avec les noirs).

— Leur prix de revient rend les argiles commercialement intéressantes.

2° Carbonates de calcium précipités.

La craie est constituée de carbonate de chaux naturel, mais les carbonates de chaux peuvent aussi être obtenus par précipitation à la suite d'une double décomposition entre les solutions de chlorure de calcium et de carbonate de sodium. Ainsi préparés, les carbonates sont extrêmement fins et les dimensions des particules sont de l'ordre de 0,2 micron,

La répartition des carbonates de calcium ultra fins dans le mélange n'étant pas facile, on l'améliore par enrobage des particules avec de l'acide stéarique.

Le pouvoir renforçant d'un carbonate de calcium est fonction de la dimension des particules. Lorsque l'on passe des craies ordinaires (3,9 microns de diamètre) aux craies précipitées (0,14 à 0,05 micron) Witcarb R 12 et R, la résistance à la traction croît de 20 à 40 kg/cm², la résistance à l'abrasion est deux fois meilleure et la résistance au déchirement est quadruplée.

— La dureté, l'allongement et le module sont peu modifiés.

— Les carbonates de calcium constituent une charge couramment utilisée à cause de son bas prix de revient.

3° *Silice colloïdale.*

Selon la grosseur des grains, le rôle de la silice peut être celui d'une charge inerte ou celui d'une charge renforçante. La charge inerte, comme nous le verrons plus loin, s'obtient par broyage du produit naturel mais on ne parvient pas à une finesse suffisante. C'est pourquoi a été envisagée la préparation de silices colloïdales. On a vu apparaître successivement : le Hi-sil aux Etats-Unis, l'Aerosil en Allemagne et tout dernièrement en France une silice de la société Soluméta (Péchiney) et la Fransil 251 fournie sous forme de comprimés.

Ces produits s'obtiennent selon des modes de préparation plus ou moins variables : c'est ainsi que la Hi Sil est obtenue par une sublimation du quartz à l'arc électrique, cette silice présente une densité de 1,95, son pH est légèrement basique (8,1), les particules ont un diamètre moyen de 25 millièmes de micron. L'aérosil se prépare à partir du tétrachlorure de silicium par un procédé thermique ; le produit est acide (pH = 4,2), sa densité est de 2,2, le diamètre des particules 25 millièmes de micron.

Nous devons signaler qu'en raison de leurs propriétés adsorbantes, les silices fixent une partie des accélérateurs, ce qui nécessite l'emploi de doses de soufre et de vulcanisants supérieures à la normale. Divers glycols (diéthylène glycol) et amines (Triéthanolamine) réduisent le taux d'adsorption.

D'une façon générale, les silices confèrent de fortes duretés aux mélanges, comparables à celles des noirs de carbone, les résistances au déchirement sont excellentes et dépassent les valeurs données par les noirs. Cependant, la

tenue à l'abrasion n'atteint jamais les valeurs conférées par ceux-ci. Notons enfin que l'on reproche à la silice la perte de flexibilité qu'elle communique au mélange.

Le débouché d'utilisation de la silice colloïdale, dans notre domaine, est lié à la fabrication d'articles transparents ou translucides tels que les articles chirurgicaux : tubes de transfusion sanguine par exemple.

4° *Silicate de calcium.*

Ce pigment utilisé dans l'industrie du caoutchouc s'obtient par précipitation à partir d'une solution de silicate de sodium et une solution de chlorure de calcium. Le produit est fabriqué en France par U.C.L.A.F. sous le nom de Silium, en Angleterre il porte le nom de Tufknit, en Allemagne Calcil et aux Etats-Unis : Silène E.F.

Le pouvoir renforçant des silicates de calcium est assez médiocre dans le caoutchouc naturel et synthétique. Ils se classent derrière les kaolins et certaines caractéristiques telles que la résistance à l'abrasion sont particulièrement mauvaises.

Le silicate de calcium est principalement une charge du néoprène auquel il donne du collant et une bonne dureté.

5° *Silicate d'aluminium.*

Un silicate d'aluminium anhydre vient de faire son apparition en France sous le nom de Tuboryl. C'est une charge de faible densité qui se disperse facilement dans le mélange en produisant un léger échauffement ou « grilage » auquel on remédie en forçant la dose d'acide gras. Son action est comparable à celle des noirs de carbone.

c) **Charges inertes.**

1° *Silice naturelle.*

Le produit utilisé est obtenu par broyage de la silice préalablement calcinée à 850° C (pour éviter la détérioration des broyeurs). Les particules sont assez grosses de telle sorte que les caractéristiques de la silice dans les vulcanisats sont assez médiocres.

Deux nouvelles silices offrent un certain intérêt comme charge du caoutchouc butyl : le Diatosil A 44 qui confère de bonnes propriétés mécaniques et le Silitin N dont les caractéristiques de boudinage sont voisines de celles des silices colloïdales.

En général, bien qu'offrant certains avantages tels qu'inertie vis-à-vis des acides et des bases, absence d'odeur et de saveur, la silice cristallisée est peu utilisée.

2° *Kieselguhr.*

Appelé aussi « diatomite », le kieselguhr est formé d'enveloppes siliceuses de diatomées (algues d'eau douce ou salée). Le kieselguhr n'est pas constitué de silice pure, il renferme de l'alumine, de l'oxyde ferrique, de l'eau et des matières organiques. On élimine les matières organiques et l'eau par calcination. Mouture et tamisage terminent les opérations.

Le kieselguhr retarde la vulcanisation, il faudra en tenir compte ; il est utilisé comme charge pour mélanges souples grâce à sa résistance à la chaleur et aux produits chimiques y compris la vapeur d'eau. Ce produit présente une mauvaise résistance au vieillissement dû vraisemblablement à la présence de fer, de cuivre et de manganèse.

3° *Talc.*

Le talc est un silicate de magnésie hydratée qui se présente sous la forme d'une poudre blanche très tendre, d'une finesse remarquable. C'est une charge inerte qui a l'avantage de résister aux acides, de faciliter le boudinage et de donner une certaine onctuosité aux mélanges. On l'emploie de préférence pour le néoprène.

4° *Craie.*

Extraite des minerais qui abondent en France, la craie, contrairement à la plupart des charges claires, n'augmente pas la viscosité du mélange crû ; la dureté du mélange n'est pas sensiblement modifiée. La craie ne présente pas de qualités renforçantes marquées, contrairement aux carbonates de calcium précités.

5° *Carbonate de magnésie.*

Préparé généralement par précipitation d'un sel de magnésium en solution avec du carbonate de sodium, on obtient à froid le carbonate léger de densité 2,2 très hygroscopique et dont les particules ont une dimension de 1 micron. Il présente les principales propriétés suivantes :

- il donne du nerf au mélange ;
- ses propriétés renforçantes sont assez bonnes ;

— il permet d'obtenir des vulcanisats transparents car son indice de réfraction est voisin de celui du caoutchouc ;

— il confère aux vulcanisats une bonne résistance aux huiles (huile de vaseline par exemple).

Le carbonate de magnésium est surtout utilisé pour la préparation d'articles chirurgicaux.

6° *Magnésie.*

Elle est peu utilisée comme charge dans les mélanges simples, car elle dessèche trop mais elle remplit deux fonctions bien déterminées dans les mélanges à base de caoutchouc naturel ou synthétique et plus particulièrement dans le néoprène.

— agent de vulcanisation : on s'en sert dans certains mélanges contenant des retardateurs, pour accélérer légèrement la vulcanisation sans risque de « grillage ».

— absorbeur d'humidité : au cours du mélangeage, on peut redouter un apport d'humidité qui retarderait la vulcanisation ultérieure. Avec 1 à 3 % de magnésie, ceci n'est plus à craindre car elle absorbe l'humidité.

C'est la variété magnésie légère qui est la plus couramment utilisée.

7° *Sulfate de baryum.*

Le blanc fixe obtenu par précipitation trouve deux utilisations majeure :

— il facilite l'opération de boudinage ;

— son inertie chimique le fait utiliser dans les mélanges devant résister aux acides. Son avantage sur les silicates (qui eux aussi permettent une acido-résistance) est de ne pas réduire la résilience du mélange.

d) *Charges diverses.*

Sous cette rubrique seront groupés divers corps qui sont employés parfois conjointement aux charges types que nous venons de citer. Dans cette catégorie se trouvent : l'amiante, la terre d'infusoires, la poudre de ponce, les lithopones (mélange de sulfate de baryte et de sulfate de zinc), la poudre de schistes (ardoises) et même des substances organiques comme les dextrines, la cellulose, l'amidon, la caséine, la lignine et des fibres comme la laine, les poils de cheval, etc..

Telles sont les principales substances utilisées comme charges, c'est-à-dire pour faciliter la fabrication par leur action sur les propriétés plastiques du produit brut et pour régulariser la dureté, la rigidité et la résistance à la coupe ou à l'abrasion du composé.

Les charges agissent plus par leur état physique de dispersion que par leurs caractères chimiques.

2. — VULCANISATION ET VULCANISANTS

Après un malaxage, le caoutchouc brut est devenu plastique. La vulcanisation a pour but de lui rendre ses propriétés élastiques primitives indispensables à son utilisation et d'éviter son altération rapide sous l'influence de la lumière ou de la chaleur.

Il est à peine besoin de rappeler dans quelles circonstances la vulcanisation fut découverte en 1839 par l'Américain Charles GOODYEAR ; le caoutchouc crû traité par du soufre à température supérieure au point de fusion de ce produit, subit une transformation radicale qui améliore considérablement ses propriétés mécaniques ainsi que sa résistance aux variations de température. HANCOCK en Angleterre arriva au même résultat en 1843 et utilisa le premier, pour désigner cette action du soufre, le mot de « vulcanisation ».

Le phénomène.

Le phénomène de la vulcanisation est complexe. Lorsque l'on chauffe un mélange de caoutchouc et de soufre, il se fait une combinaison chimique accompagnée d'une diminution de la non saturation du caoutchouc et sans que le rapport 5 :8 du carbone à l'hydrogène apparaisse changé. C'est donc la modification de structure du polymère qui constitue l'élément important du phénomène. La détermination chimique du soufre combiné et de l'insaturation du mélange simple de soufre et de caoutchouc naturel vulcanisé révèle deux faits intéressants.

— La vitesse de combinaison du soufre reste constante jusqu'à ce que la totalité de ce produit soit combinée. Ainsi par chauffage d'un mélange à 10 % de soufre à 135°C, SPENCE et YOUNG (98) ont constaté que la vitesse de combinaison du soufre était constante et que la réaction s'arrêtait après une vingtaine d'heure (la proportion de S combiné étant alors de 8,5 %). Ces auteurs ont aussi

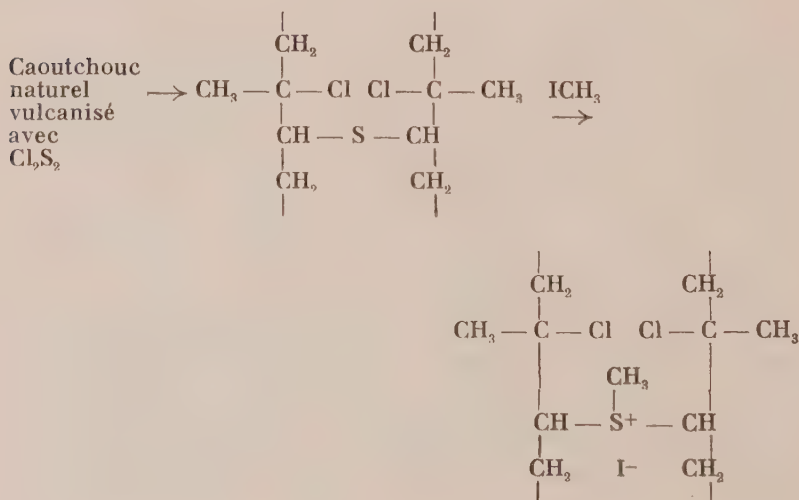
noté que la température agit sur la vitesse de vulcanisation (le coefficient de température étant de l'ordre de 2,5) ainsi que le pourcentage de soufre (plus il est élevé plus la vitesse est grande).

— Par ailleurs, l'insaturation diminue à vitesse constante au fur et à mesure que la vulcanisation se poursuit. Dans ce cas elle correspond sensiblement à la disparition d'une double liaison par atome de soufre combiné.

Mécanisme.

Cette observation faisant suite aux travaux de WEBER (1902) et de PRINS (1918), donna naissance à l'idée généralement admise aujourd'hui, que la vulcanisation correspond à une liaison chimique des molécules au moyen de ponts ou liaisons transversales constitués par l'agent vulcanisant, ce qui entraîne le développement d'une structure tridimensionnelle en réseau plus ou moins serré, qui, comme l'écrit LETTERON (53), « fait diminuer l'écoulement plastique de glissement entre les macromolécules (plasticité) au profit d'une élasticité ».

Mais s'il est facile d'imaginer entre le soufre et le caoutchouc de nombreuses combinaisons intermoléculaires ou intramoléculaires, on ne possède aucune preuve expérimentale à l'appui de l'une ou de l'autre de ces structures. On sait seulement que le soufre se trouve sous forme « pontale » dans le caoutchouc vulcanisé puisqu'il est possible de doser la liaison thioéther à l'aide de l'iodeure de méthyle :



Il y a formation de dialcoyl-méthyl-sulfonium, ce qui indique que le soufre est par conséquent présent sous la forme d'un sulfure.

FISHER (29) quant à lui, considère que l'on se trouve en présence d'un mécanisme général d'oxydo-réduction et imagine le processus de la vulcanisation comme suit :

— formation d'hydrogène sulfuré H^2S par action du soufre sur les constituants non caoutchouc ou sur l'hydrocarbure lui-même ;

— fixation d' H^2S sur la double liaison du caoutchouc avec formation de mercaptan $R-SH$;

— qui serait ensuite oxydé par le soufre en disulfure $R-S-S-R$ ces fonctions disulfure pouvant se former sur la même molécule (intramoléculaire) ou sur deux molécules différentes (intermoléculaire).

On a pu opposer à cette théorie l'inexistence de preuve d'une structure disulfure dans le caoutchouc, l'élastomère ne réagissant pas avec H^2S pour former des mercaptans.

Il n'est pas possible de passer en revue les différentes et nombreuses théories de la vulcanisation, mais certains faits doivent être retenus : la longue durée de cuisson nécessaire dans le cas d'un mélange simple — caoutchouc-soufre — favorise la combinaison du soufre sous la forme intramoléculaire, et au contraire la présence d'accélérateurs augmente les liaisons transversales dues au soufre, soit en permettant des durées de réaction plus courtes, soit en provoquant un pontage plutôt qu'une cyclisation.

Pratique de la vulcanisation.

Du point de vue pratique, si plusieurs corps peuvent être utilisés comme vulcanisants et parmi eux citons : le sélénium, le tellure, le peroxyde de benzoyle, des dérivés azotés (où l'azote est sous forme d'ammonium quaternaire), le soufre reste de loin le produit le plus utilisé. On l'emploie en poudre sous diverses présentations : en fleur, précipité, trituré, ventilé, micronisé, ou bien on utilise des combinaisons soufrées.

La vulcanisation peut s'effectuer à froid ou à chaud :

A froid : Les objets de caoutchouc façonnés sont plongés dans une solution de chlorure de soufre dans le sulfure de carbone pendant un temps défini ; ils sont ensuite traités dans une étuve ou à l'eau chaude alcaline

afin d'enlever l'odeur désagréable des produits chimiques utilisés.

Signalons que les objets très minces peuvent être vulcanisés par un traitement à la vapeur de chlorure de soufre dans un récipient clos.

A chaud : La vulcanisation à chaud est le procédé le plus répandu.

La masse, comprenant le caoutchouc brut et les ingrédients : charges, vulcanisants, antioxygènes, etc..., préalablement malaxés ensemble au mélangeur, est ébauchée à la boudineuse puis façonnée sous pression dans des moules, ou autre méthode, chauffée dans des autoclaves à vapeur directe ou indirecte.

La teneur en soufre, la température et la durée de chauffage déterminent la qualité de l'objet.

— La proportion de soufre utilisé est généralement de l'ordre de 8 à 10 % ;

— La température de vulcanisation est sujette à des variations dépendant essentiellement du vulcanisant utilisé et des produits auxiliaires ajoutés au mélange. D'une façon générale, la vulcanisation à chaud s'opère entre 120° et 170° C.

— Le temps de vulcanisation ne peut être défini d'une façon absolue, cependant pour donner un ordre de grandeur en utilisant uniquement le soufre comme vulcanisant, la durée de l'opération se situe autour de six heures.

Les vulcanisats obtenus au moyen de la seule action du soufre sont de mauvaise qualité et longs à se vulcaniser : il se produit alors souvent une supravulcanisation du caoutchouc, phénomène se traduisant notamment par une migration à la surface de l'objet d'une mince pellicule blanche ou jaune caractéristique d'une quantité excessive de soufre libre dans le composé. En outre, la vulcanisation pendant un temps prolongé provoque une scission de la chaîne hydrocarbonée du caoutchouc avec comme conséquence : une mauvaise résistance de l'ensemble à l'oxydation.

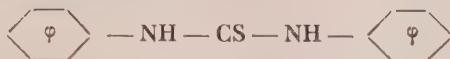
Dans le but de réduire le temps de chauffage, alors que des facteurs comme la conductivité thermique devenaient de sérieux obstacles pour obtenir une vulcanisation uniforme et correcte de l'ensemble, et de diminuer à la fois la température et le taux de soufre, sources de supravulcanisation du mélange, on utilise des générateurs de

« soufre naissant », des initiateurs de réaction : ce sont les accélérateurs.

Les accélérateurs de vulcanisation.

Ils étaient autrefois minéraux : chaux, magnésie, litharge, carbonate basique de plomb, pentasulfures d'antimoine (d'où le soufre est partiellement libéré par réduction, et trisulfure d'antimoine qui demeure dans le caoutchouc en lui communiquant sa couleur rouge). Aujourd'hui on a le plus souvent recours à des organiques.

L'apparition de ces composés organiques date de 1906, époque à laquelle OENSLAGER constata l'effet accélérateur de l'aniline et de son dérivé, la thiocarbanilide :



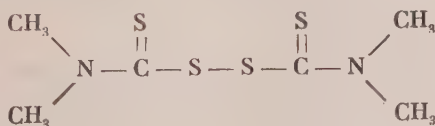
Les accélérateurs utilisés de nos jours (il en existe plus d'un millier) sont groupés en fonction de leur action sur la vitesse de vulcanisation pour une température donnée. Si l'on opère par exemple à 142°C, les temps nécessaires pour obtenir les propriétés physiques optimales avec des différentes catégories sont les suivants :

- 90 à 120 minutes pour les accélérateurs lents,
- 35 à 60 minutes pour les accélérateurs moyens,
- 15 à 35 minutes pour les semi-ultra accélérateurs
- 5 à 15 minutes pour les ultra accélérateurs.

1. — Les Ultra accélérateurs.

Ces produits appartiennent à des groupes chimiques divers, tous caractérisés cependant par une forte teneur en soufre de la molécule organique.

1° Le groupe le plus important est sans doute celui des thiurames, le plus caractéristique d'entre eux étant le disulfure de tétraméthyl-thiurame



commercialisé sous le nom de « accélérateur rapide T B » (Saint-Denis) ou de « Super accélérateur 501 » (Rhône-Poulenc). Il est très actif mais précoce et donc peut pro-

voquer le grillage du mélange. Son emploi nécessite l'adjonction d'oxyde de zinc, il est utilisé aux doses de 0,3 à 0,4 % parties de caoutchouc avec (et parfois sans) deux parties de soufre. Cet accélérateur n'est pas tachant, il peut donc être utilisé dans les préparations des mélanges blancs ou colorés.

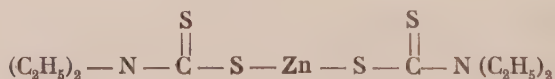
Son homologue supérieur : le disulfure de tétraéthylthiurame ou « super accélérateur 481 RP », a des propriétés voisines, mais il fournit des mélanges moins sensibles au grillage ».

Parmi les monosulfures utilisés, citons :

- le monosulfure de tétraméthylthiurame ou « super accélérateur 500 RP » ;
- le monosulfure de diéthylldiphénylthiurame ou « accélérateur rapide TC » ;
- le monosulfure de dipentaméthylènthiurame ou « Robac P'TM ».

Les polysulfures sont représentés par le tétrasulfure de tétraméthylthiurame ou Tétrone (du Pont de Nemours).

2° Le second groupe important d'ultra accélérateurs est constitué par les dithiocarbamates dont le plus important est le diéthylldithiocarbamate de Zinc



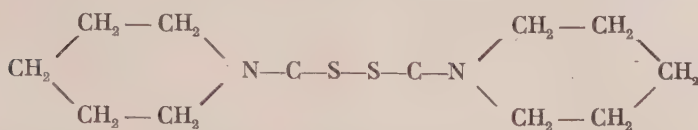
ou « super accélérateur 1505 RP ». Il peut être utilisé dès 70°C à la proportion de 0,2 à 0,3 % parties de caoutchouc. Dans les mélanges de latex, il ne nécessite pas la présence d'oxyde de zinc, ce qui permet d'obtenir des objets translucides. Avec lui, parmi les plus employés, citons :

— l'éthylphényldithiocarbamate de zinc :

super accélérateur 1105 RP ou
accélérateur rapide 3 RN (Saint-Denis),

* Ce corps n'est autre que l'antabus (nom déposé) couramment utilisé dans les cures de désintoxication alcoolique.

- le diéthylthiocarbamate de sodium soluble dans l'eau,
- et le pentaméthylène dithiocarbamate de pipéridine,

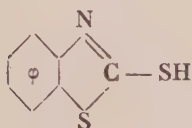


déjà actif à la température ordinaire et qui permet des vulcanisations en moins de 6 minutes à 115°C avec 1,5 % partie de soufre.

Signalons enfin le groupe des xanthates dont le plus important est : l'isopropylxanthate de sodium ou « Super accélérateur 6000 RP ».

2. — Les semi ultra accélérateurs.

Cette classe comprend les plus importants des accélérateurs actuels. Le mercaptobenzothiazole en est le plus représentatif



« Accélérateur rapide 200 RP »

Ce produit exige la présence d'acide stéarique ; il confère aux vulcanisants une excellente résistance au vieillissement et une résistance remarquable à l'abrasion. On l'utilise normalement dans la proportion de 0,75 à 1,5 pour 100 parties de caoutchouc avec 1 à 4 parties d'acide stéarique, 5 parties d'oxyde de zinc pour l'activation et 2 parties de soufre.

Le mercaptobenzothiazole favorise quelque peu le grillage, on lui préfère parfois le disulfure de dibenzothiazyle d'action similaire et plus lente.

Mais le produit le plus utilisé actuellement est sûrement : le benzothiazyl cyclohexyl sulfénamide appelé dans le commerce « Santocure ». Il reste inerte aux températures de préparation des mélanges, ne favorise pas le grillage et a une action retardée très marquée.

3. — Les accélérateurs moyens.

Les principaux représentants de cette catégorie sont : la *diphényl-guanidine* et la *di-ortho-tolyl-guanidine*. Le premier est peu coûteux et ne présente pas de tendance au grillage mais ne confère qu'une résistance passable au vieillissement et provoque un jaunissement des mélanges en cours de vulcanisation. Le second : DOTG (RP) est un peu plus actif et a moins tendance à jaunir les vulcanisants. Les guanidines exigent la présence d'oxyde de zinc mais non d'acide stéarique comme activateur.

Les *aldéhydes-amines* peuvent être aussi considérés comme des accélérateurs moyens. Ils sont obtenus par action d'un ou plusieurs aldéhydes (méthanal, éthanal, butanal, heptanal) sur des amines (éthylamine, butylamine, aniline, toluidine) ; parmi eux citons l'hexaméthylène-tétramine.

4. — Les accélérateurs lents.

Le plus important d'entre eux est l'*anhydroformaldéhyde paratoluidine* qui agit à la fois comme plastifiant du mélange non vulcanisé et comme accélérateur lent. L'action plastifiante disparaît au cours de la cuisson. Ce produit a besoin d'être activé par de l'oxyde de zinc et exposé à la lumière : il laisse apparaître des taches.

Dans ce groupe, citons aussi pour mémoire les accélérateurs d'autrefois (qui sont encore utilisés), l'aniline et le thiocarbanilide.

Modalités d'action des accélérateurs.

Les accélérateurs ont été classés d'après la rapidité de leur action, mais les temps indiqués n'ont que la valeur d'un ordre de grandeur, car en fait le temps réel est largement modifié :

- selon la proportion d'accélérateur introduite dans le mélange,
- selon les possibilités très nombreuses d'association,
- selon la nature de l'élastomère.

En outre, la quantité variable d'accélérateur ajoutée au caoutchouc affecte non seulement la vitesse à laquelle se fait la vulcanisation mais agit aussi sur les propriétés

du composé vulcanisé. En effet toutes les propriétés physiques d'un caoutchouc composé vulcanisé varient avec le temps de vulcanisation, certaines changeant continuellement sans inflexion tandis que d'autres passent par une valeur minima et maxima. C'est ainsi que le processus de la vulcanisation peut être suivi par de tels changements dans les propriétés et c'est une pratique régulière d'apprécier l'état de vulcanisation d'un caoutchouc en déterminant le module (c'est-à-dire l'effort qu'il faut exercer pour allonger le caoutchouc d'une quantité fixe), la résistance à la traction (c'est-à-dire l'effort qu'il faut exercer pour rompre un échantillon), ce qui permettra de définir le meilleur temps de traitement. L'apparition de la vulcanisation peut être suivie en enregistrant la variation de la plasticité Mooney d'un échantillon non vulcanisé porté à la température de vulcanisation ; après diminution de la plasticité, pendant un temps variable selon le mélange, jusqu'à une valeur constante, on observe une augmentation brutale : on a appelé ce phénomène grillage et un mélange qui donne cette augmentation après un temps très court est dénommé « mélange ayant tendance au grillage ».

Mais si beaucoup de propriétés du caoutchouc changent avec le temps de vulcanisation, elles n'atteignent leurs valeurs optimales qu'à des moments différents les uns des autres, si bien qu'en fonction de chaque fabrication il faut réaliser un véritable compromis en tenant essentiellement compte des qualités prédominantes que l'on désire.

De plus, les accélérateurs ont des effets secondaires importants qui guident ou limitent leur choix dans une application particulière. Nombreux sont ceux qui provoquent un changement de couleur du caoutchouc vulcanisé comme par exemple le pentasulfure d'antimoine et les guanidines. Mais ils agissent aussi sur le goût et l'odeur (le stanax présente une odeur ammoniacale, les dérivés mercaptans ont une odeur d'ail, tous présentent une odeur et une saveur plus ou moins soufrée) et surtout sur la toxicité (avec le pentasulfure d'antimoine l'ion Sb peut précipiter en milieu acide — ce qui est souvent le cas dans les solutés glucosés par exemple — pour se résoudre par la suite) (d'autres corps sont très toxiques par eux-mêmes : cyanoguanidine, aniline, ou par leurs produits de dissociation : thiocarbanilide libérant de l'aniline).

Les accélérateurs sont constitués par des substances facilement dissociables contenant de l'azote, du soufre et des groupements aldéhydes, la température critique de dissociation pour ces corps chimiques est donc extrêmement importante et pratiquement pour tous les objets

de caoutchouc des substances particulières sont indiquées ou recommandées, l'industrie réalisant en fait un mélange d'accélérateurs (*Urekas*) pour obtenir des effets spéciaux. Dans ces mélanges se rencontrent le plus souvent en plus des accélérateurs, d'autres produits : les adjuvants de vulcanisation.

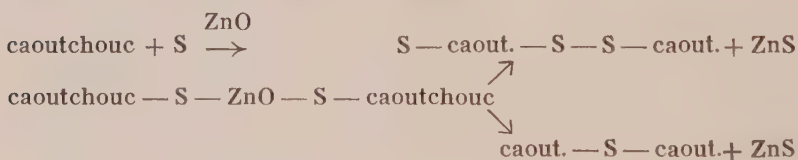
Les adjuvants de vulcanisation.

Leur rôle est de diriger et d'intensifier l'action des accélérateurs, ce sont en quelque sorte des catalyseurs de la vulcanisation. Aussi distingue-t-on selon le sens de leur action : des activateurs et des retardateurs.

1. — Les activateurs.

Ce sont des substances capables d'accélérer la vulcanisation des élastomères, de rendre plus efficaces les accélérateurs ou de compenser l'effet contraire de certains constituants du mélange.

OXYDE DE ZINC. — W.-F. BUSSE (14) a montré que très peu d'accélérateurs sont actifs en son absence. ARMSTRONG, LITTLE et DOAK (2) ont précisé son rôle chimique en étudiant la variation de module d'un mélange S - caoutchouc - mercaptobenzothiazole - ZnO. Le rôle de l'oxyde de zinc paraît être de créer des mercaptides solubles du caoutchouc selon le schéma :



Et en conséquence la quantité de S Zn formée, devrait être une indication du nombre de liaisons transversales disulfure. En fait, BARTON et HART (4), ont montré que le module serait proportionnel à la concentration en S (sous forme sulfure) lorsque la température de vulcanisation est inférieure ou égale à 110°C.

Les oxydes de zinc utilisés sont de qualité très variable tant par leur pureté chimique (ils peuvent contenir 95 à 99,5 % ZnO pur avec à côté des impuretés comme le cadmium ou le plomb sous forme de sulfate ou d'oxyde), que par leur aspect physique (blancheur, grosseur et formes des particules).

A côté des oxydes de zinc courants, il existe des oxydes de zinc « actifs » type « Kadox » très renforçants et qui conduisent à des mélanges très secs et rigides nécessitant l'emploi d'un plastifiant.

L'action de l'oxyde de zinc est double :

— c'est un activateur de la vulcanisation pouvant fixer un excès de soufre libre,

— c'est une charge renforçante claire.

CARBONATE DE ZINC. — Il est employé à la place de l'oxyde de zinc pour obtenir des vulcanisants très transparents de préférence au stéarate de zinc qui présente un pouvoir activateur moindre.

LITHARGE. — Elle est peu employée aujourd'hui.

ACIDES GRAS. — Ils sont souvent indispensables ; on les rencontre d'ailleurs dans le caoutchouc naturel : acide oléique, palmitique, mais surtout stéarique, ainsi que leurs sels.

SUBSTANCES ORGANIQUES DIVERSES. — Parmi elles nous citerons :

— l'oléate de dibutylammonium ou Barak (du Pont de Nemours) activateur des thiazoles et des thiurames,

— le Stanax I (Vanderbilt) vaseline claire d'odeur ammoniacale qui active les mélanges contenant des thiazoles en diminuant le temps de vulcanisation.

2. — Les retardateurs.

Ce sont des substances capables à faible dose de retarder la vulcanisation du caoutchouc, de rendre moins précoces les accélérateurs et de compenser l'effet contraire de certains constituants du mélange. Ces produits diminuent en outre les risques de « grillage » du mélange ; on les appelle aussi « antigrilleurs ».

Parmi les substances utilisées citons : l'acide salicylique, l'acide benzoïque, l'acide phtalique, le scurax (RP) et la N-nitrosodiphénylamine (à la dose de 0.1 à 0,5 %).

On trouvera réunis en un tableau les produits généralement utilisés comme substances de base pour la vulcanisation des élastomères naturels ou synthétiques.

NATURE DE L'ÉLASTOMÈRE	VULCANISANT PRINCIPAL	ACCÉLÉRATEURS	ADJUVANTS
Latex naturel	S 3 à 5 %	thiurame santocure	ZnO 5 % acide stéarique 1 %
GR. S	S 0,5 à 0,7 %	mercaptobenzothiazole	ZnO acide stéarique (facultatif)
Perbunan	S 1 à 2,5 %	disulfure de tétraméthyl thiurame	ZnO 5 % acide stéarique 1 %
Néoprène	S 0,5 %	diorthotoly-guanidine	ZnO 10 % ou mélange { ZnO MgO
Butyl	S 1,5 à 2,5 %	mono et disulfure de tétraméthyl thiurame	ZnO 3 % acide stéarique (facultatif)
Silastic	peroxyde de benzoyle 1,5 à 3 %	cuisson en étuve à air chaud à 15°-250° C pendant 24 h	oxyde mercurique pour réduire déformation permanente vapeurs toxiques
Thiokol A	ZnO 10 %		
Teflon et Kel F	peroxyde de benzoyle 1,5 à 3 % ou triéthylène tétramine 1,5 à 6 %	phosphite dibasique de Pb ou maléate tribasique de Pb 5 à 10 %	ZnO 5 à 10 % CaO ou MgO

Il est évident que ces données ne sont reproduites qu'à titre indicatif.

3. — LES ANTIOXYGENES

Le caoutchouc ainsi vulcanisé est moins soluble dans les solvants, moins fusible, moins altérable par l'air et la chaleur, plus résistant à l'action des réactifs que le caoutchouc brut. Il ne perd que peu de son élasticité à 0°C, mais son durcissement lié à l'oxydation et au vieillissement est plus marqué que chez le produit brut ; cette action serait directement liée à la formation des ponts soufrés lors de la vulcanisation. On a donc été amené à protéger le caoutchouc contre l'action de l'oxygène surtout aux températures élevées et à lutter contre le vieillissement qui est particulièrement exalté par les radiations ultra-violettes ainsi que par la présence d'ions métalliques comme le cuivre, le cobalt et le manganèse.

Les substances de protection du caoutchouc sont groupées sous le vocable ANTI-OXYGÈNE.

On reconnaît sous ce nom deux grandes catégories de produits :

— ceux qui diminuent l'oxydabilité manométrique du caoutchouc et qui sont considérés comme des « anti-oxygènes » typiques ;

— ceux qui protègent le caoutchouc sans avoir d'effet notable sur son oxydabilité, et que l'on dénomme « désactiveurs ».

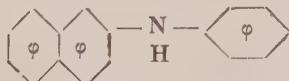
1° Antioxygènes typiques.

Leur mode d'action n'a pas été clairement élucidé : certains d'entre eux retarderaient l'oxydation (en ralentissant par exemple la fixation d'oxygène sur la molécule) ; d'autres pourraient agir en créant des liaisons pontales entre les molécules linéaires du caoutchouc, compensant ainsi partiellement les dégâts causés par les ruptures de chaînes ou de ponts sous l'influence de l'oxygène.

Les antioxygènes appartiennent aux classes chimiques suivantes :

A) *Amines*. — Ce sont surtout des amines aromatiques secondaires.

Le phényl β naphthylamine se présente sous la forme d'une poudre à PF élevé. Ce produit protège contre la dégradation



par la chaleur, le craquelage par flexions répétées et

l'altération défavorable des propriétés mécaniques au cours du vieillissement.

Son action est renforcée par l'action d'un désactivateur, mais ce n'est qu'un « anticuivre » passable ou médiocre.

La di- β naphthyl paraphénylène diamine est un antioxygène non tachant qui s'emploie en association avec le 2-mercaptobenzimidazole pour la protection des mélanges clairs. A l'inverse du précédent c'est un très bon « anticuivre ».



B) *Aldéhydes-amines*. — Parmi les corps les plus représentatifs de ce groupe citons : les aldols α naphtylamines, commercialisés sous divers noms :

— antioxygène RES (Saint-Denis) sous forme de résine,

— antioxygène RM (Saint-Denis) mélange d'aldols naphtylamines sous forme de poudre.

Tous les aldols naphtylamines brunissent à la lumière.

C) *Cétones-amines*. — Les antioxygènes de ce groupe ne se colorent guère sous l'influence de la lumière, ils peuvent donc être employés pour la protection des articles clairs.

Appartiennent à ce groupe :



et des dérivés hydroxylés comme le Parazone (du Pont de Nemours) ou 4-hydroxybiphényle, le Santowhite (Monsanto) (qui est un sulfure de dialcoylphénol) et l'ionol (Shell française) ou 2-6 di-tert-butyl 4 méthyl phénol qui est en outre un bon « anticuivre ».

2° Désactivateurs.

L'action de ces désactivateurs semble être celle d'agents séquestrants, de catalyseurs d'oxydation, car tous se trouvent être en effet des inhibiteurs de métaux gênants dits « prooxygène » tels que le cuivre ou le manganèse.

Comme représentants de cette classe de produits, nous citerons :

le 2-mercaptobenzimidazole ou antioxygène MTB (Saint Denis) ou Permanax (RP) qui n'est pas tachant et pourra donc être utilisé dans un mélange clair ; et le disalicylal propylène diamine constituant principal du Copper inhibitor X-872-L (du Pont) lequel n'a guère de propriétés antioxydantes mais agit vraisemblablement en complexant le cuivre.

— Afin d'évaluer la valeur d'un agent protecteur, les auteurs admettent en général que les variations de la résistance à la rupture constituent, faute de mieux, le meilleur critère pour suivre la détérioration au cours du vieillissement. Il s'est d'usage courant de représenter le phénomène sous forme d'une courbe et de porter en ordonnées la résistance à la rupture et le temps de vieillissement en abscisses. Les courbes ainsi tracées permettent de comparer la tenue au vieillissement de différents mélanges avec des caoutchoucs témoins et d'évaluer l'activité d'agents protecteurs proposés.

— De façon à préciser l'emploi des antioxygènes, nous avons rassemblé dans un tableau les principaux agents protecteurs utilisés en fonction du type d'élastomère.

NATURE DE L'ÉLASTOMÈRE	PRINCIPAL ANTIOXYGÈNE	ACTION PRODUITE SUR LE CAOUTCHOUC PAR L'OXYGÈNE
Caoutchouc naturel	Phényl naphtylamine 1,50 %	le caoutchouc se ramollit d'abord puis durcit
G.R.S.	Phényl naphtylamine 1,25 % ou Ditertiobutylhydroquinone 1,50 %	le caoutchouc durcit
Néoprène	Sulfanylamide diphénylamine ou aranox 2 %	le caoutchouc durcit
Perbunan	Phényl naphtylamine 1 à 3 %	le caoutchouc durcit
Butyl	Phényl naphtylamine 0,5 à 1 % ou dinaphtylparaphénylène diamine 1 %	le caoutchouc se ramollit
Thiokol A	aldolnaphtylamine 2 mercaptobenzimidazole 1 à 1,5 %	le caoutchouc durcit et se craquelle
Silastic et Kel F	Produits saturés présentant une très bonne tenue naturelle aux agents d'oxydation.	

Si l'emploi d'un « antioxygène » nous paraît donc indispensable dans la majorité des mélanges, il n'en reste pas moins que ces substances présentent d'importants effets secondaires qui conditionnent le choix de tel « anti-oxydant » dans tel cas particulier.

— Ainsi n'est-il pas inutile de rappeler la toxicité de la plupart de ces amines et de leurs dérivés.

— De plus, il est important de savoir que ces produits ont souvent tendance à migrer à la surface du caoutchouc pour former des efflorescences (ceci étant lié à leur faible dispersibilité dans le mélange) et que parfois ils peuvent provoquer des changements de couleur (les aldols naphtyl-amines par exemple) lorsque le caoutchouc est exposé à la lumière.

Certains produits comme le Natic (Huber Corporation) qui est une résine, peuvent être utilisés à raison de 3 à 4 % (dans le caoutchouc naturel et le GR-S notamment) pour inhiber cette efflorescence.

— Enfin on peut améliorer la résistance à l'ozone d'un caoutchouc (121) soit par une précompression, soit par l'utilisation de substances protectrices : les gonflants comme l'huile de ricin ou la triéthanolamine.

4. — LES PIGMENTS ET COLORANTS

Les substances utilisées pour obtenir des effets colorés sont d'origine minérale ou organique, mais dans ces deux cas leurs propriétés doivent être les suivantes :

- elles doivent avoir un grand pouvoir « couvrant » ou « dispersant » sur le mélange ;
- elles doivent être insolubles dans le caoutchouc ;
- elles doivent être dépourvues de toxicité ;
- elles devront présenter une résistance à la chaleur et à la lumière ;
- elles auront une inertie vis-à-vis de l'eau et des réactifs chimiques.

En fait, les pigments ne répondent pas toujours à ces critères et les auteurs ont pu observer :

— la coloration des eaux de lavage du bouchon de caoutchouc par cession du colorant ;

— le passage du colorant dans le médicament avec lequel il est en contact (soluté injectable par exemple).

Il conviendra donc avant l'utilisation d'un type de fermeture dans le conditionnement pharmaceutique de

réaliser un essai pour savoir si le médicament destiné à venir en contact avec le bouchon peut absorber le colorant dans différentes conditions de température et d'humidité susceptibles d'exister dans la pratique (lors d'une stérilisation à l'autoclave par exemple).

Les pigments inorganiques les plus utilisés sont les oxydes métalliques : oxydes de fer, de chrome, de cobalt... et les sels : sulfure de cadmium, d'antimoine, de sélénium... Signalons que les oxydes métalliques calcinés ou laques sont moins stables à l'attaque de l'eau à température élevée et à la lumière ultraviolette ; ceci est important lorsque les fermetures doivent être stérilisées et sont destinées à boucher des récipients en verre maintenus stériles par des radiations ultraviolettes (lors du conditionnement d'un flacon de pénicilline par exemple).

— Les colorants pigmentaires organiques utilisés dans l'industrie du caoutchouc sont presque toujours des « Toneurs », c'est-à-dire des colorants insolubles dans les solvants usuels et non fixés sur un support.

Il existe des toneurs exempts de produits minéraux tels :

- les dérivés de l'indanthrène : Bleu Vulcafix C R ;
- des azoïques : disazoïque de la benzidine : rouge.

Il y a aussi des toneurs contenant au moins un élément minéral :

- azoïques sulfonates ou carboxylates de métaux lourds ou alcalino-terreux ;
- phosphotungstomolybdates de colorants basiques comme le Bleu γ (du Pont de Nemours) ;
- complexes métallifères comme le Bleu de Phtalocyanine (contenant du cuivre complexé).

Tous ces produits ont un pouvoir colorant supérieur à celui des pigments minéraux, mais qui reste subordonné à leur bonne dispersion dans le mélange. C'est pourquoi la plupart des firmes de matières colorantes ont mis sur le marché des colorants prédispersés dans une matière appropriée (factice chez la Société Saint-Denis, copolymère butadiène-acrylonitrile chez du Pont de Nemours).

Il semble que dans la pratique et surtout en France où l'emploi des colorants est sérieusement réglementé, l'utilisation des substances inorganiques soigneusement choisies, soit la meilleure solution.

5. — PLASTIFIANTS ET PEPTISANTS

a) Les plastifiants.

Déjà utilisés aux premiers jours de l'industrie du caoutchouc, ce sont des corps solides ou liquides dont l'action, croyait-on, n'avait pour but unique que de faciliter la mise en œuvre de l'élastomère. Avec l'apparition des caoutchoucs synthétiques plus difficiles à travailler que le caoutchouc naturel, il a fallu augmenter les doses de plastifiants et l'on s'aperçut que ces produits exerçaient un effet très net sur les caractéristiques mécaniques des vulcanisants.

Mécanisme d'action. — Un élastomère est constitué par un enchevêtrement de chaînes plus ou moins longues. Ces chaînes sont liées entre elles par des forces de natures diverses qui par échauffement se relâchent ; lorsqu'un plastifiant vient au contact d'un tel système, il s'insère entre les chaînes, facilitant ainsi leurs déplacements les unes par rapport aux autres et en les éloignant, il réduit l'attraction intermoléculaire.

Types de plastifiants. — En raison du nombre illimité des produits utilisés comme plastifiants, il n'existe pas de classification bien définie. Nous avons choisi de les classer, comme le fait GENIN (31), d'après leur origine en quatre grands groupes :

- 1) Produits d'origine animale et végétale.
- 2) Produits dérivés de la houille.
- 3) Produits dérivés du pétrole.
- 4) Produits de synthèse,

et de subdiviser ces groupes de façon à classer dans chacun d'eux les plastifiants d'après leur rôle essentiel dans le caoutchouc, à savoir :

— Huiles : plastifiants d'emploi général qui facilitent la mise en œuvre en abaissant la viscosité de l'élastomère.

— Lubrifiants : d'emploi plus limité, qui facilitent le glissement au boudinage. Ceux-ci sont peu compatibles avec la gomme dont ils inhibent le collant par exsudation.

— Produits adhésifs et résines : qui confèrent du collant. Ils mouillent les charges et par là améliorent les caractéristiques mécaniques des vulcanisants.

— Goudrons bruts et bitumes : ce sont des diluants bon marché qui facilitent l'écoulement au moulage et

donnent un peu de collant au mélange cru. En général ils modifient peu les caractéristiques mécaniques des vulcanisants.

Nous avons groupé dans un tableau les principaux types de plastifiants utilisés, compte tenu de notre classification. Chaque produit est accompagné de la propriété dominante qui caractérise son utilisation ainsi que de son affinité préférentielle pour telle ou telle qualité de caoutchouc (voir tableau page suivante).

Pour clore ce paragraphe réservé aux plastifiants, nous signalerons que ces produits sont généralement insolubles dans l'eau, qu'ils ont tendance à absorber les gaz et à migrer à la surface du caoutchouc sous forme d'un voile blanc (phénomène que l'on peut observer après stérilisation) ce qui a pour but :

— de créer une barrière physique contre l'attaque du caoutchouc par l'oxygène,

— mais aussi de favoriser le contact (nuisible le plus souvent) de ces produits avec le médicament (poudre ou soluté),

— de présenter pour certains d'entre eux une toxicité non négligeable (52). C'est le cas de la plupart des phosphates (tributyle, tricrésyle...) et de nombreux phthalates (phthalate d'amyle) et des diphényles chlorés.

b) Les peptisants.

Lancés depuis 1936, les peptisants ont pour rôle unique (à l'inverse des plastifiants) l'accélération de la prémastication de la gomme, sans modification des caractéristiques mécaniques des vulcanisants.

Leur mode d'action peut être décrit de la façon suivante : lorsque la gomme est malaxée elle subit une dégradation par rupture des chaînes du polymère, cette scission étant provoquée par fixation de l'oxygène sur les chaînes hydrocarbonées qui se dissocient en radicaux libres. Le peptisant intervient pour catalyser cette fixation et par là accélérer la coupure de la chaîne.

— Les peptisants réduisent à des doses très faibles (0,05 à 0,75 % parties de caoutchouc) le temps de prémastication de la gomme, économisant d'une part la puissance consommée et d'autre part la durée de préparation du mélange.

— Les peptisants diminuent l'échauffement au moment de la mise en œuvre ; la gomme étant plus plastique le

Nature	Naturelle : Végétale et animale	Houille	Pétrole
HUILES	— Huile de palme — Huile de lin — Huile de baleine - Caractéristiques des vulcanisats abaissées (naturel et G.R.S.)	— Huiles d'anthracène - Abandonnées car cancérogènes	— Huiles paraffiniques - Caractéristiques des vulcanisats abaissées - Electives pour emplois pharmaceutiques — Huiles naphténiqes - Bonnes caractéristiques mécaniques du vulcanisé (synthétiques, néoprène) — Huiles aromatiques type naphtholène - Bonnes caractéristiques mécaniques du vulcanisé (G.R.S., néoprène)
LUBRIFIANTS	— Acides gras (stéarique, palmitique laurique...) - Sont surtout activateurs de vulcanisation (nat. et synth. sans butyl)		— Cire de paraffine — Cires microcristallines - Produits $\pm$ abandonnés
PRODUITS ADHESIFS ET RESINES	— Colophane (acide abiétique) - Retarde la vulcanisation mais mauvaise résistance au vieillissement (naturel, G.R.S., néoprène) — Colophane plus sarée (acide dihydroabiétique) - Meilleure résistance à O₂	● Résidu de paracoumarone indène - Bonnes caractéristiques du vulcanisé au G.R. butène - Résist. au vieillissement (ds naturel) - Résist. à la traction (dans G.R.S.) - Résist. aux huiles (dans néoprène) — Améliorent collant (butyl et tiokol)	— Résines faiblement polymérisées (type Résinox) - Bonnes propriétés mécaniques - Bonne dispersibilité dans le mélange - Peu coûteux (naturels et synthétiques)
GOUDRONS BRUTS ET BITUMES	— Goudron de pin - Donne du collant au caout. cru - Facilite la dispersion des noirs de carbone dans le mélange - Active la vulcanisation - Difficile à obtenir pur (naturel)	— Goudrons de houille - Plastifiants bon marché - Mauvaises caractéristiques du vulcanisé - Odeur désagréable, peu employés — Brais - Facilitent la prémastication (naturels et synthétiques)	— Asphaltes type Gilsonite - C'est un diluant, améliore l'imperméabilité à l'eau et résistance aux acides et bases - Peu utilisés car coûteux — Bitumes - Diluants bon marché - tardent un peu la vulcanisation — Minéral rubber - Facilite le boudinage - Bonnes caractéristiques du vulcanisé
DIVERS	● Factice blanc — Diluant, plastifiant, bonnes propriétés mécaniq. — Augmente la résistance au vieillissement — Diminue l'efflorescence (par formation de liaisons de coordination avec le S libre) ● Factice brun		

Phtalate de dibutyle
Volatil (nat. synth.
nitrile)
Phtalate de dioctyle
Moins volatil
(nitrile)
Phosph. de tricerésyle
Toxique (synth.)

— Sébacate de dibutyle
- Bonnes propriétés mécaniques
volatil (nitrile)
— Adipate de diisobutyle
- Bon marché, volatil (synt. seu-
lement)
— Adipate de dioctyle (nitrile)
— Azélate de dioctyle (nitrile)
— Phosphate de trioctyle
- Bonne tenue au froid et au
chaud (natur. et synth.)
— Esters d'acides gras (oléates, ri-
cinoléates)

— Esters du glycol avec
l'acide sébacique ou adi-
pique appelés *Plastifiants*
polymères
— Plastifiants *Epoxy* (pro-
duits de l'action de H_2O_2
sur des esters d'acides
gras et d'alcool aliphati-
que)
- Résistance élevée aux
huiles et aux essences

- Abiétates
- Polymères de faible poids moléculaire : polybutènes, polybutadiènes ou polyisobutadiènes
- Bonnes caractéristiques mécaniques des vulcanisats, ils améliorent la résistance au vieillissement du mélange
- Ils se polymérisent avec le caoutchouc mais sans modifier le processus de la vulcanisation
- Ils sont coûteux

- Dérivés chlorés
- Diphényles chlorés inertes vis-à-vis des réactifs chimiques, — ignifugeants — type : diphényle pentachloré (naturels et synthétiques)
- Paraffines chlorées, chimiquement inertes, bonne tenue aux températures (G.R.S nitrile néoprène)
- Tétrachloronaphtalène — volatil, caractéristiques mécaniques du vulcanisat médiocres

travail se fait à des températures plus basses et le mélange risque moins de « griller ».

— Enfin les caractéristiques des vulcanisants ne subissent pas de changements alors que souvent par l'incorporation de plastifiants les propriétés sont plus ou moins modifiées.

Parmi les produits utilisés, citons :

- des mercaptans aromatiques commercialisés sous les appellations de R P A (n° 2, 3, 5, 6...), Renacit, Endor, Pepton, dont l'activité commence aux basses températures (65°) mais qui ne sont pas dénués de toxicité (R P A n° 2 et 3) ;

- des phénylhydrazines comme le peptax déjà actif à 60° et atoxique ;

- des dérivés de l'imidazole comme le Plastor EG 33 actif sur une large échelle de température (45 à 135°) ;

- des dérivés de l'acide sulfonique comme le Bondogène et l'Ancaplas employés principalement pour le caoutchouc naturel et le GRS.

Nous avons ainsi passé en revue les différents produits susceptibles de rentrer dans ce mélange qui va constituer le caoutchouc composé vulcanisé. Nous avons voulu par cette énumération mettre l'accent sur la variété des élastomères aussi bien que des ingrédients utilisables dans la fabrication des fermetures élastiques. A la lecture de ces divers constituants tant organiques que minéraux, nous pouvons maintenant mieux imaginer les problèmes qui surgissent entre un matériau aussi complexe que le caoutchouc et les médicaments.

CHAPITRE III

La fabrication du bouchon de caoutchouc

Les différentes opérations donnant lieu à l'obtention du produit fini se font à la chaîne. Lors de la préparation nous pouvons ainsi distinguer quatre temps principaux pour chacun desquels nous envisagerons le côté théorique et l'application pratique :

- 1° Opérations préliminaires.
- 2° Le « Mélangeage » ou obtention du caoutchouc composé.
- 3° La confection ou boudinage.
- 4° Vulcanisation et façonnage du caoutchouc.

1. — OPERATIONS PRELIMINAIRES

Le but de cette première phase est d'amener les gommés, les poudres et les pigments devant figurer dans le mélange de caoutchouc, à un état physique tel que le mélangeage et la vulcanisation puissent s'effectuer correctement. Cette phase est réalisée en trois opérations principales.

1. — PRÉPARATION DES GOMMES

Cette préparation s'effectue avec des modalités différentes selon qu'il s'agit de caoutchouc naturel ou des gommés synthétiques.

Le caoutchouc naturel.

Il donne lieu pour sa part aux manipulations suivantes :

a) *Ramollissement et tranchage.* — L'exploitation méthodique des plantations a permis la livraison aux

usines utilisatrices de caoutchouc en balles propres, cubiques d'un poids net de 100 kg constituées par les feuilles de caoutchouc pressées. Dans ces conditions la gamme des opérations est réduite :

— au dégelage des balles durcies par le froid, réalisé par simple stockage dans un local maintenu à température appropriée,

— au tranchage à l'aide de machines : trancheuses de divers types : à guillotine ou à couteaux (parmi les modèles les plus utilisés, notons les machines : Spadone, Werner, Lescuyer-Villeneuve), à scies..., ou au moyen de broyeur cannelé,

— au ramollissement qui est obtenu en général par un préchauffage des balles de caoutchouc en étuve pendant 72 heures à 70-80°C, ce qui provoque un ramollissement de la gomme et une uniformisation de l'humidité.

b) *Plastification*. — Elle constitue le traitement qui permet de transformer le matériau brut, en général très coriace, en une pâte malaxable susceptible d'accepter les ingrédients qui lui sont ajoutés pour former un mélange « plastique ».

Cette action est obtenue dans les manufactures, par le jeu de quatre facteurs distincts intervenant simultanément à des degrés différents selon le processus suivi. On distingue :

- l'oxydation,
- la plastification thermique,
- la peptisation,
- le travail mécanique.

L'opération se pratiquait autrefois dans des masticateurs nommés « diables » ; aujourd'hui divers procédés sont utilisés :

— Procédés mécaniques, thermiques, chimiques.

PROCÉDÉS MÉCANIQUES. — Ce sont ceux auxquels on a généralement recours dans le cas particulier du caoutchouc pharmaceutique.

La machine la plus employée est incontestablement :

— *Le mélangeur ouvert à cylindres* qui sert aussi à la préparation des mélanges. Il est constitué par deux cylindres parallèles à axe horizontal dont l'écartement est réglable par un dispositif de serrage disposé sur le bâti de la machine. Les cylindres sont en acier nitruré : ils

sont creux ; on peut faire circuler à l'intérieur soit un courant d'eau froide, soit un courant de vapeur. Généralement le cylindre opposé à l'opérateur tourne plus vite que le cylindre avant, déterminant ainsi une friction résultant de la différence des vitesses linéaires.

Plus la température au niveau des cylindres est basse, plus la plastification est rapide et définitive.

En pratique, les cylindres ont de 1 m à 1,10 m de largeur, ils présentent un diamètre de 450 à 500 mm, la vitesse de rotation est de 13 à 17 tours/minute. On travaille 12 à 13 kg de caoutchouc brut sur ces cylindres à 40°C. La durée de l'opération s'étage de 15 à 30 minutes selon la température adoptée.



PHOTO N° 1 : Mélangeur ouvert à cylindres

Le mélangeur interne, peu utilisé dans cette application précise du caoutchouc, consiste en deux rotors à profil hélicoïdal tournant dans une chambre fermée, la matière étant poussée vers le rotor par un piston hydraulique (système BANBURY). Le travail est ici beaucoup plus rapide : en dix minutes on mastique environ 100 kg de gomme.

— *Le plasticateur « Gordon »*, sorte de grosse boudineuse chauffée, ne s'emploie que pour les fabrications de très grand débit.

PROCÉDÉS THERMIQUES. — En chauffant en autoclave à double paroi le caoutchouc réduit en tranches, on obtient entre 120 et 160°C une plastification qui est le fait d'une oxydation ; il convient donc d'opérer rapidement pour ne pas risquer un « poissage » du produit.

PROCÉDÉS CHIMIQUES. — Divers auteurs (SHIMATA, WEST, GIBBOM) ont remarqué que l'addition de certains produits organiques nommés « peptisants » activait énormément la vitesse de plastification. Ainsi l'emploi de phénylhydrazine à raison de 0,3 à 0,5 % du poids de gomme, permet une plastification en huit minutes au BANBURY à 80-100°C.

— Il est à noter que *les agents peptisants* ne développent leur action qu'à partir de 100°C jusqu'à 150°C et que cette action se poursuit pendant les 24 à 48 heures de repos qui suivent le travail mécanique.

— On trouve maintenant sur le marché des gommages auxquelles les peptisants ont été ajoutés directement à la plantation (Plastorubs) ce qui facilite le travail du caoutchoutier.

— A la faveur de ce malaxage on pratique le « *blendage* » des gommages qui consiste à triturer ensemble des balles de provenances diverses pour obtenir des lots homogènes.

— Il est généralement procédé après la mastication à un contrôle de plasticité effectué à l'aide du plastomètre WILLIAMS au laboratoire.

Les caoutchoucs synthétiques.

La plupart des caoutchoucs synthétiques sont livrés par les fournisseurs prêts à être employés. Un simple réchauffage sur cylindre avant incorporation des ingrédients est suffisant. On peut procéder à une prémastication pour obtenir des lots homogènes ; mais dans ce cas (sauf pour la qualité Butyl qui se traite à chaud), il est déconseillé d'opérer à haute température sous peine d'avoir une résinification du produit, ce qui n'est pas souhaité.

Le Buna allemand est livré avec un degré de polymérisation élevé et demande à être dépolymérisé avant son emploi pour être amené à la plasticité nécessaire ; la dépolymérisation se fait en utilisant le procédé thermique de plastification basé sur l'oxydation par l'air chaud des tranches de caoutchouc en autoclave.

2. — CONDITIONNEMENT DES INGRÉDIENTS

Autrefois cette opération occupait une place importante dans la préparation des mélanges, de nos jours les produits proposés par les fournisseurs peuvent le plus souvent être utilisés directement à la préparation, leur état de propreté et de division étant satisfaisant. Il est en effet indispensable de n'introduire comme charges dans les mélanges que des produits très fins et très secs. La finesse est importante pour assurer une répartition aussi homogène que possible des charges dans le caoutchouc. Dans ce but on utilise :

Le Tamisage. — Se justifie surtout après un stockage prolongé des produits destinés à la fabrication d'articles délicats comme le sont les fermetures à usage pharmaceutique.

— On utilise des *tamiseurs* :

— tamiseurs DRAIS constitués par un jeu de brosses en crin forçant la poudre à travers un tamis ;

— tamiseurs hexagonaux ou bluteries, dans lesquels une vibration assure le tamisage.

— On exige généralement l'absence de refus au tamis 150, 200 et même 300 (mailles au pouce carré).

Le Séchage. — Cette opération élimine les agglomérats dûs à l'humidité.

Les poudres sont séchées :

— soit dans des étuves à air chaud (60°C) où les produits sont étalés sur des claies ;

— soit par passage des corps à sécher dans des tubes entourés d'un coffrage métallique où circule la vapeur sous faible pression (sécheuse DEHAÏTRE).

Diverses opérations. — Le concassage de substances ayant tendance à se réagglomérer : brais, cires, résines.

Le réchauffage des plastifiants destinés à fluidifier les produits visqueux pour obtenir un liquide manipulable et faciliter les pesées.

3. — DOSAGE DU MÉLANGE

Le dosage des mélanges est de première importance. Les diverses matières premières, dont nous avons précédemment parlé, sont pesées d'après les formules établies et étudiées par le laboratoire. Ces formules, à l'atelier

de dosage, sont rassemblées soit dans des carnets, soit le plus souvent sur des fiches de carton d'un modèle standard, la composition du mélange étant établie généralement pour un poids de 100 kg de caoutchouc, dans la branche qui nous intéresse.

L'équipement de ce compartiment de la fabrication est simple ; il consiste en :

a) *balances de différentes forces à cadran* et à lecture directe afin de limiter les erreurs ;

b) *bassines* et caisses à mélanges en tôles de forme rectangulaire, à faces latérales évasées portant deux poignées pour en assurer la manutention ;

c) *réipients spéciaux pour les huiles* et plastifiants : petites boîtes métalliques incluses dans une plus grande afin de ne pas souiller les parois, ces produits étant très salissants ;

d) *petit outillage* : couteaux, hachoirs, pelles, etc...

Le tout devant être constamment maintenu dans un état de propreté par un brossage du matériel suivi d'un envoi de jet d'air comprimé pour éviter que les particules des charges adhérentes aux parois ne viennent souiller les mélanges suivants.

Le local doit être bien sec (pour prévenir l'agglomération des corps hygroscopiques) —, les produits parfaitement repérés et codifiés par des étiquettes fixes.

La standardisation progressive du poids et de la qualité des matières premières permet une manipulation et une conservation plus soignée des produits. Il est indéniable que dans la préparation du caoutchouc à usage pharmaceutique, le côté propreté et régularité de l'atelier de dosage doit être tout particulièrement surveillé.

2. — LE « MELANGEAGE »

a) Généralités.

L'addition au caoutchouc des ingrédients et des réactifs nécessaires s'opère dans la très grande majorité des cas par des procédés mécaniques réunis sous le vocable « mélangeage » couramment utilisé dans le langage d'usine. Nous appellerons donc mélangeages les opérations mécaniques de fabrication de caoutchouc composé.

Mais il ne faut pas considérer un mélange de caoutchouc comme la simple juxtaposition de ses éléments

constitutifs convenablement dispersés et homogénéisés, différents phénomènes physiques et physico-chimiques interviennent : dissolution, peptisation, adsorption, actions interfaciales, et ainsi ce qu'il est convenu d'appeler un « mélange » de caoutchouc est en fait une préparation tenant de la dispersion, de la solution, du sol, du gel, et non pas un mélange au sens banal du mot.

Le problème du mélangeage peut se trouver résumé de la façon suivante :

Disperser dans la masse de caoutchouc brut des ingrédients réactifs aussi parfaitement que possible et sans qu'ils réagissent prématurément, sans dégrader la gomme, sans gaspillage, avec le but de conférer à la masse plastique ainsi obtenue les propriétés mécaniques et chimiques optima, en vue du déroulement ultérieur de la fabrication (vulcanisation) et du comportement satisfaisant du bouchon de caoutchouc fini vulcanisé.

Ces objectifs font du mélangeage une opération fondamentale dont dépend le succès de la fabrication. Il est établi que 85 % des accidents de fabrication ont pour origine un mauvais mélangeage. Il n'est pas nécessaire de souligner l'importance du déroulement pratique de cette phase essentielle de la fabrication.

b) Pratique.

Seront examinés successivement sous quelles formes se présentent les différents produits à mélanger et les conditions pratiques de réalisation mécanique du mélangeage.

1. — Les constituants du mélange.

On peut les grouper en trois grandes catégories :

— *les gommes* naturelles ou synthétiques préalablement mastiquées ;

— *les ingrédients solides* se présentant sous forme de poudres extrêmement fines préalablement tamisées et séchées ;

— *les produits liquides*.

a) Les gommes

— *Les caoutchoucs naturels* après la plastification sont mis au repos en pains de plusieurs kilogs. C'est sous cette forme, et convenablement pesées, que les gommes naturelles arrivent à l'atelier de mélangeage.

- *Les caoutchoucs synthétiques* se présentent en :
- plaques correctement découpées, c'est le cas des G.R.S. américains ;
 - rouleaux talqués pour les Bunas allemands.

b) *Les ingrédients solides*

— Ce sont des poudres anhydres tamisées et pesées. Elles peuvent être pures ou sous la forme d'un mélange contenu dans des récipients métalliques rectangulaires.

— En fait il existe deux grandes catégories d'ingrédients solides : les charges et les mélanges maîtres.

— *Les charges* sont un mélange pulvérulent à base généralement de kaolin et d'oxyde de zinc, dont la composition exacte est fixée par le « cahier des charges ». Ces produits sont pesés à la balance à 150 grammes près sur deux cents kilogs.

— *Les mélanges maîtres* : ils constituent la préparation de mélange en deux ou plusieurs temps : au lieu d'incorporer simultanément les divers ingrédients dans la gomme, on prépare isolément des mélanges élémentaires ou mélanges maîtres contenant chacun du caoutchouc auquel est ajouté seulement un ou quelques-uns des constituants du composé.

Cette pratique présente plusieurs avantages :

— elle évite une prévulcanisation due à l'élévation de température au niveau des cylindres lorsque la machine travaille des mélanges très chargés ;

— elle permet de stocker des demi-produits : mélanges maîtres d'accélérateurs, de noirs par exemple ;

— elle assure une meilleure dispersion, soit des charges difficiles à incorporer (comme les noirs), soit des produits dont le poids inclus dans le mélange est très faible (c'est le cas des accélérateurs) ;

— elle assure une propreté relative des manipulations : en permettant d'introduire le noir dans la gomme au moyen de mélangeurs localisés dans un atelier séparé ;

en incorporant au caoutchouc certains plastifiants qui, étant inclus, ne risquent pas ainsi de salir les caisses de pesées des mélanges.

Remarque. — La préparation des mélanges maîtres exige plusieurs mastications supplémentaires, ce qui augmente les dépenses d'énergie. Cette pratique se justifie surtout lorsque l'on opère des fabrications délicates : c'est le cas des fermetures destinées à l'industrie pharmaceutique.

c) *Les liquides*

Ce sont les solvants, de nombreux plastifiants des produits comme les cires et les paraffines maintenus à une certaine température pour faciliter leur manipulation. Ils arrivent de l'atelier de dosage pesés, dans les récipients que nous avons décrits, ou sous forme de mélanges maîtres (de plastifiants par exemple), c'est-à-dire avec la consistance d'une pâte à modeler.

2. — L'opération de mélangeage.

Les constituants du mélange ayant été préparés ainsi séparément et éventuellement associés entre eux dans les mélanges maîtres, il convient maintenant de les réunir en vue d'obtenir le caoutchouc composé.

Il est nécessaire de mélanger très soigneusement les divers produits et cela est d'autant plus difficile qu'à pouvoir égal de dispersion on se trouve en présence de proportions très différentes ou bien au contraire qu'à proportions voisines le pouvoir de dispersion est variable.

L'homogénéité du mélange devra donc mettre en œuvre :

- un *mode opératoire très strict* concernant l'ordre d'introduction, les temps élémentaires de mélangeage, en suivant les indications préalables de mise au point variable selon les cas. C'est ainsi par exemple que des produits comme l'oxyde de zinc, la litharge ont tendance à s'agglomérer sous la pression exercée dans la machine et à coller aux cylindres pour former des croûtes ou des gâteaux qui se détachent ensuite en formant des « grains » dans le mélange. Pour éviter la présence de ces agrégats, les pigments sujets à ce défaut sont ajoutés aussi rapidement que possible et en début d'opération.

- le *respect de la durée de l'opération* à la fois pour éviter au mélange de se prévulcaniser : ce qui se produirait si tous les ingrédients nécessaires à la « cuisson » étaient réunis avant la fin du mélangeage ; et d'autre part pour que la plasticité augmente régulièrement par l'addition progressive de ces ingrédients.

— Ces deux points principaux sont consignés dans la carte d'instructions établie par le laboratoire d'études à l'intention de l'ouvrier mélangeur, donnant toutes les indications nécessaires pour le malaxage des produits, soulignant les précautions spéciales à prendre et les temps à respecter ainsi que les caractéristiques de travail du

mélangeur : écartement des rouleaux, vitesse de rotation des rotors, éventuellement dans le cas des mélangeurs internes, la température.

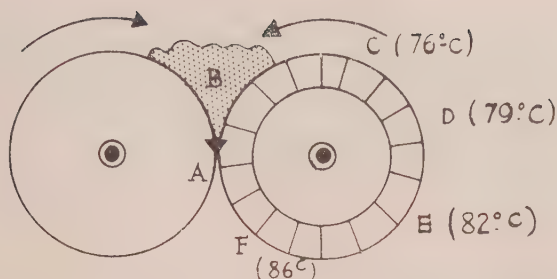
— Le mélangeage nécessite des appareils puissants adaptés à un travail mécanique très dur et très délicat, ce sont des mélangeurs soit ouverts à cylindres, soit internes et à pales.

a) *Mélangeurs ouverts*

Comme nous l'avons indiqué précédemment, lors de la malaxation, les mélangeurs ouverts comportent : deux cylindres parallèles à axe horizontal, de longueurs variables : un mètre à deux et même trois mètres, leur diamètre étant de l'ordre de 500 à 665 mm. L'écartement des cylindres est réglé à la main par un ou deux volants de serrage ou par des vérins hydrauliques. Les cylindres sont en fonte aciérée ou en acier nitruré et comme nous l'avons dit, ils sont généralement animés de vitesse différente.

La plupart des mélangeurs modernes sont équipés par attaque individuelle du moteur électrique, la transmission se faisant par l'intermédiaire d'un réducteur comprenant une couronne dentée de petit diamètre accouplée au moteur qui entraîne une couronne de grand diamètre accouplée au cylindre, le tout plongeant dans un bain d'huile renfermé dans un carter étanche. Les moteurs développent 200 à 400 chevaux au niveau des cylindres ce qui entraîne des pressions de l'ordre de la tonne par centimètre. Les appareils sont tous dotés d'un système de sécurité constitué par un fil d'acier horizontal bloquant le cylindre sur place quand on agit sur lui en cas d'accident.

La friction du mélange placé sur les cylindres, son étirement, sa compression déterminent un frottement des molécules les unes contre les autres, d'où élévation assez forte de la température. Le mélange forme un bourrelet en B qui roule sur lui-même et absorbe peu à peu les charges. En A la compression est la plus forte, on y relève la température la plus élevée, 100 à 105°C. Afin d'éviter une augmentation par trop élevée des températures des cylindres, ce qui risquerait de « griller » le mélange, on règle la dite température d'une part, par un refroidissement assuré par un courant d'eau froide arrivant d'une canalisation située à l'intérieur du cylindre, d'autre part, par un réchauffage possible grâce à une arrivée de vapeur. Le refroidissement peut se faire avec projection d'eau par jet unique et suivant une génératrice du cylindre, ou bien par jets multiples nés d'un faisceau de tubes arrosant dans ce cas toutes les génératrices du cylindre.



Répartition des températures sur les cylindres d'un mélangeur ouvert.

Notons que le mélangeage dure de vingt à quarante-cinq minutes et que l'on peut traiter de cinq à cent kilogs de mélange.

b) *Mélangeurs internes*

Il en existe trois modèles principaux :

- Banbury.
- Werner.
- Intermix.

BANBURY. — Il comporte deux rotors tournant en sens inverse dans une chambre à doubles parois entre lesquelles se trouve un système de refroidissement. Il existe une trémie de chargement des ingrédients, un piston à air comprimé pressant les constituants du mélange contre les pales. Une vanne de déchargement assure la vidange du mélange terminé.

WERNER. — Une caisse basculant autour d'un axe commande le chargement de l'enceinte en ingrédients qui tombent sur deux rotors portant des cannelures en hélice. Il existe une double paroi servant au refroidissement ; mais il n'y a pas de piston presseur.

INTERMIX. — Construit par SHAW en Angleterre, il a été conçu pour obtenir un malaxage plus fini que dans le Banbury. Les rotors sont disposés de telle sorte que le mélange se lamine d'une extrémité à l'autre. La dispersion des charges se ferait mieux mais le rendement serait plus faible.

— *Les avantages* des mélangeurs internes sont doubles : D'une part il sont plus rapides que les mélangeurs ouverts (6 à 20 minutes) leur débit étant aussi plus élevé (50 à 500 kilogs de mélange traité).

Ils permettent une propreté relative lors de l'introduction d'ingrédients salissants comme les noirs ou les plastifiants.

— Ils présentent un *inconvenient* majeur : leur rapidité de travail entraîne un échauffement important du mélange et l'on ne pourra pas introduire en mélangeurs internes les vulcanisants et les accélérateurs sans risquer une prévulcanisation. Les agents de vulcanisation sont ajoutés sur un mélangeur suiveur (ouvert) à la sortie du mélangeur interne et toujours à une température inférieure à 90°C.

3. — Opérations annexes.

a) *Tirage en plaques et numérotation*

L'homogénéisation du mélange étant terminée, l'écartement des cylindres est réglé de manière à obtenir une feuille d'épaisseur 5 à 8 mm qui est découpée en plaques de 1 m² environ, directement sur cylindres. Le numéro du mélange, son numéro d'ordre dans la série, la date de fabrication et le matricule de l'ouvrier mélangeur sont immédiatement inscrits très lisiblement à la cire de couleur sur chaque plaque ; un échantillon est prélevé sur chaque mélange, on y porte les mêmes indications et on l'adresse au laboratoire de contrôle.

b) *Refroidissement*

Les mélanges sortant des mélangeurs sont à une température assez élevée ; comme ils contiennent des accélérateurs qui parfois commencent à agir, il convient de faire tomber la température aussi vite que possible pour ne pas risquer un « grillage ».

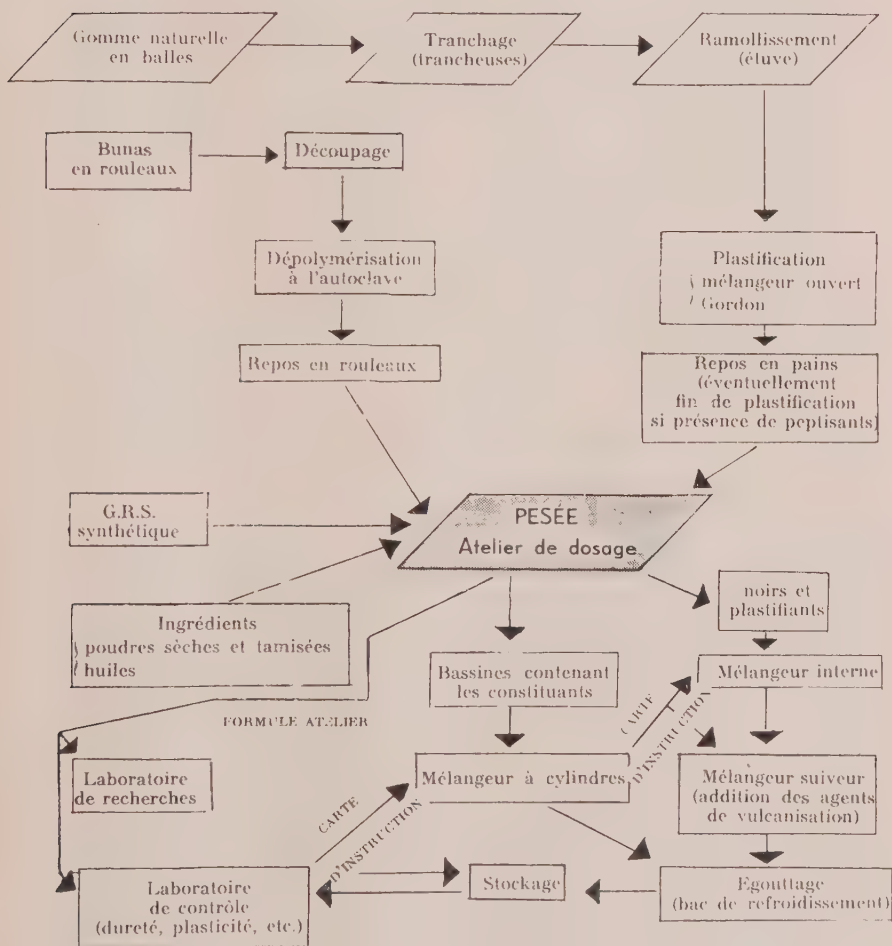
Les plaques sont donc copieusement arrosées d'eau savonneuse ou talquée ce qui les empêche de se recoller ; on les plonge dans des bacs de refroidissement ; elles sont ensuite suspendues à des tringles pour égoutter et se refroidir complètement.

c) *Stockage*

C'est seulement lorsque les plaques sont complètement refroidies qu'on peut les empiler et les stocker. On vérifie au préalable le poids de chaque mélange pour s'assurer qu'aucune erreur grossière n'a été commise, l'ouvrier mélangeur ayant déjà procédé lui-même à une première vérification en contrôlant, avant mise en plaques, qu'il a employé la totalité des matériaux qui étaient dans les bassines et que le plateau du tablier de son mélangeur est parfaitement balayé. On entrepose dans un local frais à l'abri de la lumière et de préférence sur des palettes ou dans des casiers.

— Le stockage des mélanges à base de caoutchouc naturel peut être assez prolongé sans inconvénients. Il n'en est pas de même pour les mélanges à base de Buna ou de G.R.S. Ceux-ci durcissent au stockage ; on est souvent obligé, avant emploi, de les remalaxer avec addition de 1 à 2 % de plastifiant (Imbutol ou Naftalen). Le stockage doit durer au minimum vingt-quatre heures et au maximum une semaine.

Toutes les phases de ce premier temps de la fabrication sont résumées dans le schéma ci-dessous :



La masse de caoutchouc composé se trouve alors sous une forme peu utilisable et mal adaptée à la poursuite des opérations, il faut donc procéder à un découpage des plaques ; cette phase de la fabrication s'appelle la confection.

3. — LA CONFECTION OU BOUDINAGE

On appelle ainsi la préparation d'ébauche propre à mieux remplir les empreintes du moule dans une étape ultérieure. Cette opération constitue en quelque sorte une phase analogue à celle de la granulation dans la fabrication de comprimés, son but étant de faciliter le moulage sous presse qui fait suite au découpage. Comme l'a écrit LETTERON (53) : « Cette confection sera donc très variable selon la forme à réaliser, le nombre d'empreintes des moules, le nombre de moules et leur disposition et selon le matériel disponible pour ce travail ».

Pratiquement, la confection s'effectue dans des machines outils appelées *boudineuses*.

Etant donné le caractère assez variable de cette opération tant pour les méthodes que pour le matériel utilisé, nous décrirons la technique en général.

Le boudinage consiste à *profiler* en longueur indéfinie des tubes ou bien des bandes de formes diverses au moyen de machines appelées *boudineuses*.

— *La boudineuse* se compose schématiquement d'une chambre cylindrique en fonte aciérée qui comporte à sa partie arrière une ouverture d'alimentation. A l'intérieur du corps de la machine se meut une forte vis en acier qui est entraînée par un groupe moteur-réducteur. Des lanières du mélange sont introduites dans le cylindre ; le mélange happé par les filets de la vis est laminé entre ces filets et la chemise intérieure de la boudineuse, et progresse de l'arrière vers l'avant de la machine. L'avant ou tête porte une filière capable de donner au mélange qui est fortement pressé contre elle par la vis, la forme désirée à la sortie. Le mouvement de la gomme détermine une pression très forte qui nécessite un ensemble du bâti très solide pour résister à la force exercée. En outre la friction des mélanges de caoutchouc engendre un très fort dégagement de chaleur, d'où l'obligation de refroidir les cylindres des appareils afin d'éviter la prévulcanisation dans le corps de la machine.

Le refroidissement est réalisé :

— par une circulation d'eau froide dans les chambres incluses de l'appareil ;

— par la création d'un courant d'eau à l'intérieur de la vis elle-même.

La boudineuse est en outre équipée d'un système de chauffage disposé de façon à pouvoir élever séparément la température des différentes parties de l'appareil (corps, tête, filière...).

En fait, le réglage de la température est réalisé par un mélange dosé des deux fluides.

Au sortir de la boudineuse, le tube de caoutchouc est reçu sur un tablier convoyeur où il se refroidit parfois sous un jet d'air, parfois sous une aspersion d'eau. Il est ensuite découpé convenablement de façon à garnir d'une manière adéquate les moules de la presse à vulcanisation.

Divers *produits* sont utilisés pour *faciliter le boudinage* ; les meilleurs sont : le factice brun, le mineral rubber, le suint. En outre on utilise pour affermir le profil après sa sortie de la boudineuse certains corps comme la benzidine à la dose de 0,03 à 0,05 % du poids de la gomme.

— Le caoutchouc composé est maintenant prêt à être vulcanisé et moulé pour donner le bouchon but de la fabrication.

4. — VULCANISATION ET FAÇONNAGE

La vulcanisation au point de vue *théorique* consiste, comme il a été dit, en un accroissement du poids moléculaire par formation de ponts entre les chaînes macromoléculaires qui constituent la structure isoprénique du caoutchouc. Il se produit donc sous l'influence des agents de vulcanisation (soufre et dérivés soufrés) une réaction de polymérisation dont le rendement est augmenté :

— par la chaleur ;

— par les accélérateurs de réaction (catalyseurs) et dans laquelle le facteur temps sera très important quant à l'état et à la qualité du vulcanisat. Enfin comme l'écrit LETTERON (53) : « La résistance mécanique du mélange, même cru, oblige à procéder à la mise en forme sous pression : on peut utiliser le moulage par compression, injection, transfert ; mais c'est surtout le premier qui est employé ».

Au point de vue *technologique*, la *vulcanisation* se fait par compression du mélange cru dans les moules *chauffés* pendant un *temps déterminé*. Les valeurs des trois variables de cette opération : temps de chauffage, température, pression, sont liées à la formule du caoutchouc en fabrication et déterminées lors d'essais préliminaires en laboratoire généralement.

La *compression* s'opère dans des presses à colonnes ou à cadres contenant les moules et développant des pressions de 100 à 400 g/cm².

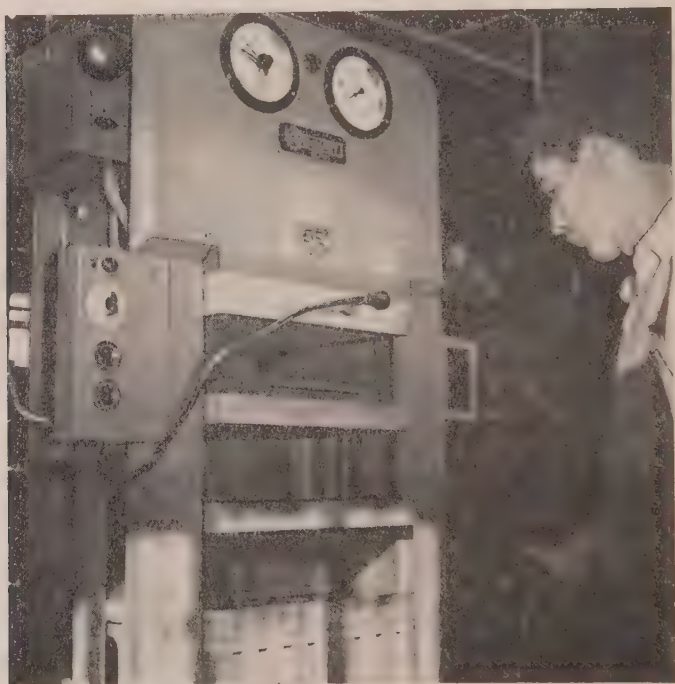


PHOTO N° 2 : Presse Andouart type 600 x 600

Dans les presses ouvertes du type Andouart comme celles que nous avons pu voir, le moule est placé entre les plateaux chauffants d'une presse et chauffé par contact. Généralement le plateau inférieur est mobile et solidaire d'un piston couissant dans un cylindre vertical sous l'action d'une pression hydraulique. Si l'on fait accéder par une vanne d'entrée l'eau sous pression dans le piston, le plateau inférieur s'élève et vient serrer le moule contre le plateau supérieur fixé au bâti de la presse.

La presse est généralement connectée à deux canalisations, l'une à basse pression qui sert à monter le plateau inférieur et à amorcer le moulage, l'autre à haute pression pour effectuer le moulage proprement dit, avec toute la force nécessaire.

— Les moules sont creusés dans leur épaisseur et pourvus d'un système de chauffage : à la vapeur, aux fluides spéciaux, à l'électricité pour des températures usuelles de 120 à 180° C.

— Les presses du type de celle que nous montre la photo n° 2 sont pourvues :

— d'un *système minutier* permettant de régler exactement la durée de l'opération en déplaçant une flèche indicatrice par rapport à un cadran gradué en minutes (de 0 à 30 généralement).

Le décompte des minutes et le retour à la position *zéro* du bouton détermine le déclenchement d'une sonnerie indiquant la fin de l'opération.

— de *deux cadrans* centraux où l'on peut lire :

- sur l'un la valeur des pressions exercées entre deux plateaux, la graduation allant de dix en dix g/cm² de 0 à 400 g/cm² ;

- sur l'autre la valeur des températures de chauffage de la presse, graduées de cinq en cinq degrés de 0 à 160° C.

— de *rhéostats* appropriés, commandés par des boutons, permettant d'agir sur les températures et les pressions ;

— d'un *levier* dont la position détermine l'ouverture ou la fermeture de la presse.

— Les presses que nous avons pu voir étaient pourvues de quatre rangées de moules, à l'intérieur desquels sont déposés, soit les boudins, soit les carrés de caoutchouc composé précédemment à la phase antérieure de la fabrication. Pour mettre en forme le mélange, on le comprime entre les deux parties mâle et femelle du moule. Dans la préparation d'un bouchon du type « pénicilline » par exemple (53) la partie mâle réalise la collette du bouchon, la partie femelle la jupe, un tapis restant entre les deux parties et reliant par un mince voile continu, les bouchons les uns aux autres.

— Il n'est naturellement pas possible de fixer d'une façon précise la valeur des constantes, le temps nécessaire à la vulcanisation variant selon :

- la formule du mélange ;
 - les dimensions de la pièce ;
 - la température (elle-même variable selon les vulcanisants et accélérateurs présents dans le mélange) ;
 - l'état de vulcanisation désiré ;
- indiquons pour ce cas, comme ordre de grandeur, des temps usuels de 3 à 30 minutes.

— C'est à ce stade de la préparation des bouchons de caoutchouc que ceux-ci sont éventuellement *siliconés* par pulvérisation d'un liquide dilué à leur surface.

— En outre, il est usuel de procéder à un *traitement superficiel* du composé en le saupoudrant avec du stéarate de zinc ou de la stéatite pour réduire les adhérences à la surface des différentes parties du caoutchouc, et pour faciliter le démoulage ainsi que le « transfert » de l'article terminé, lorsque la vulcanisation a été complète. L'emploi de gros excès de ces produits peut laisser à la surface du caoutchouc un mince film de ces corps et ceux-ci peuvent être facilement dispersés dans les solutions occasionnellement en contact avec eux, causant ainsi une turbidité des solutés.

Un inconvénient des presses à plateaux ouvertes est à signaler, le refroidissement de la périphérie des moules par l'air extérieur rend la vulcanisation de l'extérieur des pièces moulées plus difficile et plus irrégulière.

— La dernière opération à effectuer est le *finissage* qui donne lieu à plusieurs manipulations annexes :

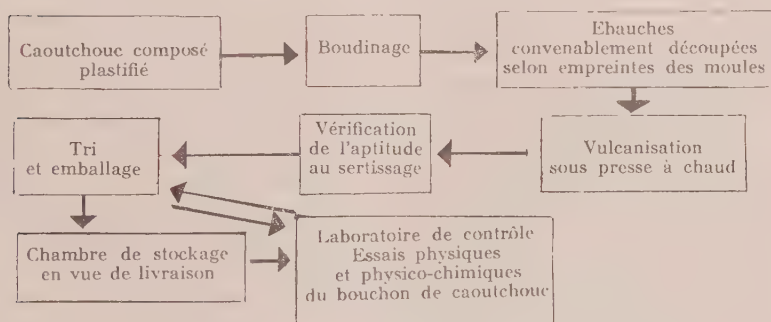
1° *La découpe.* — Au sortir de la presse, les pièces de caoutchouc moulé sont reliées les unes aux autres par le tapis. Il convient alors de découper les bouchons à leur forme définitive. Dans ce but on utilise l'*ébarbage* par divers moyens :

- l'ébarbage aux ciseaux, lent et peu précis ;
- l'emporte-pièce à main ou mécanique ;
- la machine à ébarber fonctionnant au moyen de couteaux à axes perpendiculaires ; cette méthode semble la plus employée dans le cas des bouchons de caoutchouc à usage pharmaceutique ;

— l'ébarbage « au tonneau », méthode où les pièces grossièrement séparées sont mises en contact l'une de l'autre par rotation dans une cuve refroidie à la neige carbonique. Le tapis devient ainsi cassant, friable et quitte le bouchon selon le pourtour dessiné par le moule.

2° *Vérification de l'aptitude du bouchon au sertissage.*

— Le bouchon de caoutchouc pharmaceutique étant destiné à assurer l'obturation hermétique d'un flacon, se voit, lors du conditionnement dans l'industrie, coiffé d'une gaine métallique (généralement en aluminium) qui le recouvre partiellement et le maintient fixe sur le récipient en verre. Il convient donc de vérifier, avant l'emballage, l'aptitude du bouchon au sertissage, compte tenu de ses dimensions standards, par rapport à la verrerie normalisée à laquelle il sera associé. Un appareil préalablement réglé, reproduisant rigoureusement les conditions de sertissage selon le type de fermeture, vérifie les dimensions des bouchons et permet d'éliminer ceux dont un défaut dans leurs mesures interdirait le sertissage ultérieur lors du conditionnement de la spécialité.



Deuxième Partie

La fermeture de caoutchouc pour l'usage pharmaceutique

On a pu définir le bouchon de caoutchouc pharmaceutique idéal comme « une fermeture hermétique, stérilisable, transperçable par les aiguilles hypodermiques sans provoquer « d'effet emporte pièce », ne présentant pas d'interaction avec les médicaments, de longévité satisfaisante et d'un prix de revient exploitable ».

Mais pratiquement, et à l'heure actuelle, cet ensemble de qualités a peu de chances de se trouver réuni.

L'étude préliminaire du caoutchouc manufacturé a rappelé qu'il s'agit d'un matériau qui constitue en somme un cocktail chimique mal défini. C'est un compromis toujours imparfait dans lequel on a essayé de corriger les défauts naturels souvent au détriment d'une partie des qualités de façon à obtenir un produit dont le comportement n'est jamais « totalement mauvais », quelles que soient les circonstances. Le résultat est décevant et l'expérience prouve qu'il faut absolument « spécialiser » le bouchon de caoutchouc, c'est-à-dire modifier sa composition et ses qualités selon l'usage auquel il est destiné.

Si les caoutchoucs synthétiques ont le mérite d'une plus grande homogénéité et reproductibilité, par contre ils n'ont pas encore égalé, au stade de l'exploitation, les

qualités intrinsèques de l'élastomère naturel. La simple énumération des divers types de caoutchoucs synthétiques indique clairement qu'aucun d'entre eux n'est d'un emploi universel.

D'autre part, la fabrication du caoutchouc demeure aujourd'hui encore plus « un art qu'une science ». Il est à peu près certain qu'un bouchon de composition bien définie n'aura pas exactement les mêmes propriétés d'un lot de préparation à l'autre. Les accélérateurs de vulcanisation et les produits accessoires utilisés par les caoutchoutiers dans la constitution de leurs masses peuvent demeurer les mêmes, la qualité commerciale est censée n'avoir pas changé, et cependant il suffit qu'au stade de la vulcanisation, cette masse ait été chauffée plus ou moins longtemps pour que varient la nature et le taux des substances qu'elle est ensuite capable de céder au produit mis à son contact : de sorte que même la garantie de composition du mélange n'entraîne pas une constance des propriétés du caoutchouc terminé.

Enfin, on ne saurait trop le répéter, il n'y a pas eu jusqu'ici d'efforts suffisamment concertés de la part des caoutchoutiers et des utilisateurs pharmaciens en vue d'une collaboration fructueuse. Chacune des parties gardant jalousement pour elle « son secret de fabrication » et l'emploi précis auquel on destine le bouchon, les rapports professionnels se limitent en fait au seul « cahier des charges », memorandum bien incomplet de ce que doit être la fermeture élastique.

Ce souci de confronter les fabricants et les utilisateurs se manifeste notamment dans la littérature anglo-saxonne (MAURINA (60), PORTNER (83), par exemple en ce qui concerne « l'effet emporte-pièce » des aiguilles hypodermiques sur le caoutchouc. Ce problème souligne combien il est important que caoutchoutiers, pharmaciens et fabricants d'accessoires médicaux communiquent entre eux pour aboutir à une solution convenable.

Il est vrai que « l'absence regrettable de communauté d'idées », s'explique à la fois par la faible importance que constitue le compartiment pharmaceutique dans la fabrication d'un caoutchoutier et aussi par l'intérêt encore « neuf » que la profession pharmaceutique porte aux problèmes posés par le conditionnement des médicaments avec les fermetures élastiques. De plus, la multiplicité et la diversité d'emploi des fermetures élastiques sont sans cesse croissantes, tout est problème particulier qui ne se résoudra que progressivement. Il est probable que l'avenir fera appel à d'autres élastomères lorsqu'ils seront devenus

moins onéreux. Récemment, HEJGAARD (42) a décrit une fermeture élastique originale (en remplacement de l'échantillon normalisé Danish standard 900-5) pour le conditionnement des solutés injectables.

**

A défaut de pouvoir réaliser la fermeture élastique idéale, il serait donc souhaitable de préciser les exigences des fabricants et des utilisateurs en ce qui concerne la qualité d'un caoutchouc pharmaceutique, autrement dit de réaliser un compromis de « ce que l'on peut faire » avec « ce qu'il faudrait obtenir ». On pourrait alors envisager la normalisation du caoutchouc destiné au conditionnement des médicaments comme cela s'est fait pour le verre servant au flaconnage et il deviendrait plus aisé de rechercher et de définir les essais à pratiquer sur les bouchons de caoutchouc et les valeurs limites des critères. Alors la fermeture élastique pourrait faire utilement l'objet d'une monographie à la Pharmacopée.

CHAPITRE I

La multiplication des usages du caoutchouc pour le bouchage et la diversification des drogues en cause font apparaître de nombreux problèmes

Ce n'est qu'après la guerre, avec l'essor considérable de l'emploi du caoutchouc dans le conditionnement pharmaceutique (utilisation croissante des antibiotiques, flacons multidoses de drogues diverses, flacons pour solutés injectables de gros volume) que l'usage des bouchons de caoutchouc s'est heurté à de très nombreux problèmes et que des essais plus complets, plus précis aussi sont apparus indispensables.

Nous avons rangé sous 6 rubriques les principaux types de difficultés qui ont été observées à l'usage.

1° Le caoutchouc peut céder certains de ses constituants au médicament.

Dans des conditions normales de température, ce passage exige naturellement que le liquide et le caoutchouc soient en contact et que ce contact soit prolongé dans le temps.

Mais, en opérant *expérimentalement*, c'est-à-dire en exagérant les conditions favorisantes (surface de contact, chaleur), la mise en évidence de ce passage est facile. Il suffit d'autoclaver à 120° pendant 30 minutes des bouchons découpés et plongeant dans de l'eau distillée.

On peut alors observer des modifications de divers ordres atteignant le liquide autoclavé :

a) Les caractères *organoleptiques* du liquide autoclavé peuvent être transformés : l'odeur est devenue plus ou

moins soufrée, la saveur est désagréable, la couleur rappelle celle du bouchon et enfin le liquide a pris une certaine opalescence et parfois même un dépôt se forme après repos.

b) Certains caractères *physiques*, le pH, la résistivité témoignent eux aussi par leurs modifications du passage de composants solubles du bouchon dans le liquide où il baigne.

On note souvent une tendance à l'alcalinisation, en même temps que la conductivité augmente.

c) *L'examen chimique* permet de préciser la nature des substances qui sont passées du caoutchouc dans l'eau : d'abord, un pouvoir réducteur se manifeste, puis divers éléments ou divers corps peuvent être identifiés, des métaux lourds, le zinc en particulier, des substances aminées et soufrées.

d) Enfin, certaines modifications ont une incidence *biologique* : le liquide peut être doué de propriétés pyrogéniques, ou bien donner par contact des réactions allergisantes.

Il est donc clair que le contact entre caoutchouc et médicament est défavorable à plus d'un titre. Mais ces conclusions, tirées d'essais expérimentaux, effectués dans des conditions anormales, ne sont-elles pas excessives ? Il semble que non. Les observations suivantes, recueillies par la pratique, rapportées par la littérature, témoignent des mêmes altérations que met en évidence l'expérimentation, c'est-à-dire des modifications des caractères organoleptiques, l'alcalinisation du milieu, la formation de substances réductrices, la libération de substances minérales ou organiques.

Mais, surtout, ces observations attirent l'attention sur les conséquences qui peuvent atteindre en pratique les médicaments eux-mêmes.

Il y a bien longtemps que l'on sait que la nicéthamide est incompatible avec certains composants du caoutchouc (BERRY, 1953 (8)). Il en est de même entre paraldéhyde et élastomère (WHITTET (115)).

C'est à l'alcalinisation du milieu par la craie « lâchée » par le caoutchouc, que BERRY (8) attribue l'opalescence des solutions d'insuline (qui n'est stable qu'en milieu fortement acide) et l'inactivation de solutions d'extraits hypophysaires.

C'est, selon ARNBORGER (3), à la présence de métaux, cédés par le caoutchouc, que serait due l'oxydation rapide de l'acide ascorbique, déjà remarquée par BRINK et NIELSEN (10).

C'est à la libération d'accélérateurs de vulcanisation, tel que le mercaptobenzothiazol ou le disulfure de tétraméthylthiurame que BELLAMY et WATT (7) rapportent l'inactivation rapide de la pénicilline au contact de certains caoutchoucs, inactivation déjà notée par THOMAS (104) 1945) au contact de tubes en caoutchouc naturel ou synthétique et rappelée avec des nuances par COWAN (19).

L'inactivation du soluté de chlorhydrate de thiamine ou de riboflavine serait, selon ARNBORGER (3), liée à la présence de corps réducteurs cédés par le caoutchouc. LLYOD et GRAINGER (55) avaient déjà remarqué cette cession de substances réductrices.

De même, les ions inorganiques, tels que calcium ou magnésium, cédés par le caoutchouc, seraient des inhibiteurs de plusieurs antibiotiques, notamment de la néomycine, la streptomycine et à un moindre degré les tétracyclines (PRICE, cité par WHITTET (115)).

Enfin, des incidences biologiques ont pu être notées dans la pratique courante : des propriétés allergisantes de liquide demeuré au contact du caoutchouc (SJOGREN (96)), la causticité de collyres à la procaine et qui serait due à du zinc libéré par le bouchon de caoutchouc (REZNEK (87)), et aussi l'action antibiotique, et notamment antivirale de substances libérées par le caoutchouc au cours de l'autoclavage sur les milieux de culture (PARKER (76)).

2° Fixation par le caoutchouc de certains composants du milieu.

Nous venons de voir les composants du caoutchouc passer dans le milieu et s'y retrouver dissous ou en suspension. Nous allons maintenant assister à un mouvement inverse, c'est-à-dire le passage des composants du milieu dans le caoutchouc. Nous n'en serons pas surpris, car nous avons tous remarqué le gonflement qu'éprouve le bouchon du flacon d'éther du laboratoire si par inadvertance il a été bouché au caoutchouc. Mais dans ce cas, il s'agit d'un corps très volatil.

Les faits que nous allons rapporter concernent également l'absorption de corps volatils ou de vapeurs ou de gaz, ou bien de solvants, mais aussi de produits qu'*a priori* rien ne permet de supposer qu'ils aient une affinité particulière pour le caoutchouc.

Il va sans dire que toute absorption suppose un contact. Ce contact est constant quand il s'agit de corps volatils ou de gaz ; il se produit aussi dans les autres cas au cours des manipulations ou du stockage si les flacons sont conservés couchés et il est évident que la stérilisation à chaud ne peut que favoriser les interactions entre le milieu et la fermeture.

a) *Absorption par le caoutchouc de certains composés volatils du milieu médicamenteux.*

Comme l'éther sulfurique dont nous parlions précédemment et auquel nous pourrions joindre des corps comme le benzène ou bien les solvants chlorés, on a remarqué depuis longtemps que le terpinéol, l'eucalyptol, le chloroxylénol, le lysol provoquent un gonflement du caoutchouc qui perd ses propriétés mécaniques et même dans certains cas peut devenir pâteux (BERRY (8)). De même, il ne viendrait pas à l'idée de boucher au caoutchouc la solution alcoolique d'iode ou les liqueurs d'hypochlorite, parce que les principes actifs volatils seraient fixés sur l'élastomère (BERRY (8)).

b) *D'autres fois, c'est l'excipient des produits médicamenteux, qui peut être lui-même doué d'action pharmacologique, qui agit sur le caoutchouc.*

Par exemple, parmi les huiles, les huiles végétales utilisées comme solvant, telle l'huile d'olive neutralisée. Les modifications provoquées par les huiles peuvent être si préjudiciables qu'il est courant de tester la résistance des bouchons de caoutchouc aux huiles, soit en mesurant la prise de poids du bouchon au contact de l'huile, soit l'augmentation de son diamètre et les variations de ses propriétés physiques. De même, on a décrit l'altération de l'huile de chaulmoogra par le bouchon de caoutchouc qui finit par se dissoudre dans l'huile tout en la colorant et lui faisant perdre ses propriétés antilépreuses (JARDIN (45)).

L'eau elle-même est absorbée par le caoutchouc et, quand il s'agit d'une préparation injectable, on comprend l'importance que peut présenter le phénomène. Selon LOWRY et KOHMAN (1927 (56)), l'eau pénètre dans le caoutchouc et forme dans sa masse une solution concentrée ou saturée de composants hydrosolubles, dont la tension de vapeur est inférieure à celle de la solution. Cette différence de tension va favoriser la pénétration de l'eau venant du milieu liquide. Mais, il est évident qu'un équilibre finira par s'établir.

Des travaux ont montré que la présence de sels minéraux dans le caoutchouc, à l'exception des bisulfites, diminue l'absorption de l'eau, très probablement en abaissant la tension de vapeur à l'intérieur de la masse élastique (69 MILOSOVITCH et MATROCKS (70)). Les mêmes auteurs vérifient que l'absorption aqueuse par des fermetures élastiques en contact avec des solutions de substances organiques dépend des pressions de vapeur, de la solubilité des constituants du caoutchouc et de l'absorption des substances à partir des solutions. En outre, moins le caoutchouc serait élastique, moindre serait la valeur de l'absorption aqueuse (56).

Par contre, l'absorption d'eau par le caoutchouc est favorisée s'il renferme des substances protéiques et glucidiques et BERRY et HAWORTH (41) croient utile d'utiliser un caoutchouc bien déprotéinisé.

L'absorption d'eau, telle que nous l'avons envisagée, se fait de l'intérieur vers l'extérieur. Mais la vapeur d'eau de l'atmosphère peut pénétrer aussi en sens inverse et ce problème de perméabilité doit être posé quand il s'agit de produits rigoureusement secs qui s'altèrent à la moindre humidité.

c) Enfin, *les produits médicamenteux eux-mêmes peuvent faire les frais de la fixation par le caoutchouc.*

Déjà, nous avons vu le milieu s'appauvrir en terpinéol, eucalyptol, etc..., mais il arrive que le caoutchouc ne soit qu'indirectement la cause de l'appauvrissement en principes actifs : Il s'agit de préparations médicamenteuses où le principe actif ne conserve ses propriétés qu'à condition de l'additionner d'un antiseptique ou mieux d'un conservateur.

L'absorption des conservateurs par la fermeture élastique fait l'objet d'un très grand nombre de recherches, notamment dans les pays anglo-saxons où, comme on sait, les antiseptiques et antioxydants sont autorisés depuis longtemps.

De nombreux travaux, dès 1937 MAC GUIRE et FALK (57), puis après la guerre, BURREL (13), WING (117), ROYCE et SYKES (90), WIENER (116), WHITTET (115), BERRY (8) et ARNBORGER (3) ont montré que le phénol, le crésol, le chlorocrésol, le nitrate et le borate de phénylmercure, le thiomersalate, l'alcool benzylique, le métabisulfite de sodium sont absorbés par le bouchon de caoutchouc quand ils sont à son contact. La Pharmacopée britannique a été amenée à décrire, dans le chapitre « injections », un prétraitement des fermetures élastiques destinées au condi-

tionnement des flacons multidoses renfermant un conservateur. Il est recommandé soit de traiter ces bouchons à l'ébullition sous réfrigérant à reflux pendant 30 minutes, soit de les immerger au moins 48 heures dans une solution contenant le bactériostatique à la même concentration ou mieux dans une solution deux fois plus concentrée.

On a même cherché quels étaient les facteurs (en particulier, quels étaient les composants du caoutchouc) qui favorisaient l'absorption des phénols (WING (119)).

On comprend l'intérêt de telles recherches : l'élimination progressive d'un conservateur à propriétés bactériostatiques expose le produit actif à devenir la proie d'un développement microbien ou fongique, de même que la disparition progressive de l'antioxydant aboutit à l'altération du produit actif, par conséquent à une perte des propriétés pharmacologiques.

On trouve dans la littérature des exemples très précis concernant l'insuline conservée au crésol (ROYCE et SYKES (90)), l'altération de l'adrénaline protégée par le métabisulfite (BERRY et PORTNER (8, 83)), le comportement de la morphine dont le chlorocrésol (à 1 %) a complètement disparu en 9 mois.

Enfin, certains conservateurs sont incompatibles avec des constituants du caoutchouc qu'ils ont tendance à noircir (c'est le cas des sels de phénylmercure (WHITTET (115)).

3° Perforation du bouchon de caoutchouc par des aiguilles hypodermiques : l'effet « emporte-pièce ».

La fermeture élastique est de plus en plus employée au bouchage de flacons multidoses, c'est-à-dire qu'elle est transpercée plusieurs fois par une aiguille pour permettre le retrait fractionné du médicament. Parmi les problèmes que pose à cette occasion le bouchon de caoutchouc, il en est deux qui méritent d'être développés ici :

1° Le bouchon doit être facilement perforable pour ne point émousser la pointe de l'aiguille par une dureté excessive de sa masse et rendre ainsi l'injection ultérieure douloureuse au patient.

La solution de ce premier problème relève exclusivement du caoutchoutier qui doit réaliser un mélange élastique répondant aux normes de dureté fixées par l'utilisateur. En pratique, pour éviter d'émousser la pointe de l'aiguille à injection, le plus simple est de ne pas utiliser

la même aiguille pour traverser le bouchon et « piquer » le malade.

2° L'aiguille ne doit pas produire d'effet « emporte-pièce » (phénomène désigné en anglais sous le nom de « coring »), c'est-à-dire qu'en perforant le bouchon l'aiguille ne doit pas provoquer de détachement de particules caoutchouteuses « cores » pouvant obturer son canal ou tomber dans le soluté.

Ce problème n'a fait que récemment l'objet d'études.

a) *Origine.* — HOPKINS (44) décrit comme suit la « fragmentation » du caoutchouc par une aiguille :

Lorsque l'on perfore un bouchon de caoutchouc, la coupure produite par la pointe de l'aiguille s'allonge en un arc produisant une sorte de trappe articulée sur un seul côté. La force créée par la pression exercée sur les bords du caoutchouc pousse le « battant » de cette trappe dans le seul espace disponible : l'ouverture en pente inclinée de l'aiguille. Lorsque le talon de l'aiguille contacte cette trappe au niveau de la charnière, si le talon est aigu et l'élastomère rigide, il va faire sauter cette portion de caoutchouc rabattue qui continue à progresser dans l'ouverture faite par l'aiguille, formant ainsi ces particules appelées « cores » qui sont la manifestation concrète de l'« effet emporte-pièce ».

HOPKINS localise la partie de la fermeture qui produit les « particules ». En utilisant des bouchons spécialement fabriqués avec une fine pellicule superficielle de caoutchouc bleu sur un bouchon intégralement moulé en caoutchouc rouge, l'opérateur n'obtient par perforation que des fragments bleus.

b) *Agents responsables de l'effet « emporte-pièce ».*

Tous les auteurs s'accordent sur le rôle prépondérant de l'aiguille dans le phénomène de « coring », mais d'autres facteurs, décrits par HOPKINS (44), puis PORTNER (83) ne peuvent être négligés.

C'est ainsi que le « coring » augmente en raison inverse du diamètre de l'aiguille — que la configuration du diaphragme obturant, la forme de la tête capsuleuse, la nature de l'élastomère, la composition des charges et leur nature, interviennent sur la fréquence de l'effet emporte-pièce —, de même que la pression exercée par la machine à capsuler, la température à laquelle est porté le caoutchouc pour la stérilisation humide ou la température à laquelle il est conservé. Par contre, la dureté du caoutchouc ne semble pas intervenir.

Voici quelques précisions sur l'action de chacun de ces facteurs :

— Un disque à faces parallèles subit davantage l'effet que la forme bouchon. Un disque spécial excavé sur les deux faces donne un « coring » minimum.

— Le buna N présente un « coring » élevé. Celui d'une association caoutchouc-plastique est 25 fois plus important que celui de latex pur (PEDERSEN) (79.)

— L'accroissement des charges renforçantes augmente la « fragmentation ». Elle diminue, au contraire, si le mélange caoutchouteux est additionné de silicone ou de paraffine.

— Au cours de l'obturation, plus la pression est élevée (jusqu'à certaines limites), plus la fragmentation est marquée. L'autoclavage augmente le « coring », le stockage à basse température (5°) donne un effet emporte-pièce supérieur à la conservation à la température ordinaire, à 37 ou même 70°C.

c) Comment réduire l'effet emporte-pièce.

On remarquera que parmi ces différents facteurs, certains tombent sous le contrôle ou le choix de l'utilisateur pharmacien :

— type de fermeture (bouchon ou disque, variation de la pression de capsulage du bouchon et type d'appareil utilisé, contour de la surface du bouchon, épaisseur du diaphragme).

D'autres sont au contraire du ressort du caoutchoutier lors de la mise en œuvre de la fabrication :

— quantité de charges renforçantes, température de vulcanisation du caoutchouc composé, choix de l'élastomère compatible présentant le plus bas effet emporte-pièce, addition éventuelle de silicone ou de paraffine dans la composition.

Un seul facteur relève de la responsabilité du fabricant d'aiguilles : la forme du talon de l'aiguille.

Les auteurs se sont attachés à réduire cette fragmentation. Parmi les modifications suggérées par HOPKINS (44), trois conclusions sont à retenir :

— le choix de formules de caoutchouc comprenant le minimum de charges inorganiques ;

— l'utilisation d'une capsuleuse présentant une tête à faces opposées coniques ;

— l'adoption d'une aiguille à talon émoussé.

PADGETT (75) recommande, pour faire disparaître l'effet emporte-pièce provoqué par une aiguille, d'émousser son talon avec une petite lime et de laver les bouchons avant l'essai dans une solution détergente concentrée à 1 %, puis rincer quatre fois à l'eau et en dernier lieu à l'eau distillée.

Enfin, LINDENMEYER (54) étudie sur des aiguilles de 30 modèles de pointe différente, l'influence de leur forme sur la production du « coring ». Il réussit à déterminer pour chaque type de combinaison (exemple : biseau simple ou bilatéral ; lancette ou triangulaire ; pointe régulière ou courte à talon abaissé ou en escalier, etc...) la forme de l'aiguille qui produit le moins de particules de caoutchouc lors de la perforation d'un bouchon. Et l'auteur conclut sur ces recommandations que nous ferons nôtres :

- employer une aiguille à pointe aiguë et bords coupants pour permettre une facile pénétration du bouchon ;
- choisir une aiguille à talon émoussé ;
- réduire l'épaisseur du bouchon traversé par l'aiguille ;
- recouvrir la surface du bouchon de caoutchouc avec une mince couche de latex au travers de laquelle l'aiguille glissera sans arracher de particules.

4° Perméabilité du bouchon de caoutchouc.

Il serait dangereux de croire que le caoutchouc est totalement imperméable : il l'est certes plus que d'autres matériaux (polyéthylène), mais nous savons depuis longtemps déjà que les feuilles ou tubes de caoutchouc laissent diffuser à la longue les gaz et la vapeur d'eau. Il en est de même avec les bouchons.

Or, les fermetures élastiques ont pour but d'isoler l'atmosphère du flacon où se trouve conditionné le médicament des agents externes d'altération. Etant donnée la nature fragile de nombreuses drogues pharmaceutiques (substances oxydables comme l'adrénaline, l'ésérine, l'acide ascorbique, à conserver à l'abri de l'air ; produits hygroscopiques comme la pénicilline et les antibiotiques en poudre destinés à l'obtention extemporanée des préparations injectables, ou encore médicaments lyophilisés, tous à préserver de la vapeur d'eau ; solutions étendues comme les solutés aqueux injectables qu'il faut protéger à la fois de l'évaporation et de la contamination), une imperméabilité relative, aussi grande que possible, doit être recher-

chée et non seulement de l'extérieur vers l'intérieur, mais aussi de l'intérieur vers l'extérieur. Il n'est pas souhaitable en effet, que l'atmosphère dans laquelle est conservé un médicament (milieu stérile ou gaz inerte) soit remplacée petit à petit par l'air atmosphérique, sous peine de voir l'efficacité, la stabilité et la longévité du produit considérablement diminuées.

5° Permanence des propriétés du bouchon de caoutchouc dans le temps.

Enfin, il apparaît comme indispensable que le caoutchouc conserve ses propriétés au cours de son stockage. Comme le remarque justement LETTERON (53), « on est en droit de demander en effet que le bouchon dure au moins autant que le médicament dont il assure le conditionnement ». Le maintien des caractéristiques de la fermeture élastique exige donc une bonne résistance aux agents de vieillissement (cette qualité est généralement obtenue aujourd'hui), mais aussi une inertie totale du caoutchouc vis-à-vis du médicament pouvant venir à son contact (et sous cet angle, les bouchons actuels sont loin de donner satisfaction) — soit qu'à la longue ils interfèrent avec le produit conditionné : cession de produits chimiques aux solutés, absorption de conservateurs, hydratation ou carbonatation des poudres dues à une mauvaise imperméabilité de la fermeture, développement microbien ou fongique au sein du médicament, etc... — soit surtout que telle qualité de caoutchouc valable pour le conditionnement d'un produit donné se révèle incompatible lors de son emploi avec une autre drogue.

Enfin, il est encore un aspect qu'on ne saurait passer sous silence, c'est celui des propriétés toxiques du caoutchouc manufacturé.

6° Toxicité du caoutchouc.

Comme sa composition, la toxicité du caoutchouc est diverse :

a) *Toxicité générale.* — HANDFIELD et coll. (36) et après eux le « Medical Research Council » ont noté, à la suite de perfusions intraveineuses, deux ou trois plus de thrombophlébites, si on avait utilisé des tuyaux en caoutchouc rouge ou en latex, qu'après emploi d'un appareillage en plastique. A ce sujet, il est intéressant de rappeler que

la British Standards Institution a recommandé dès 1953 l'abandon du matériel de transfusion en caoutchouc.

CRUICKSHANK et coll. (20) ont étudié sur cultures les effets toxiques de divers caoutchoucs et plastiques utilisés dans les appareils de perfusion. Ils ont eu recours à 3 tests :

- le développement de tissus d'embryon de poulet ;
- la consommation d'oxygène de cultures tissulaires à base de peau de cobaye ;
- le développement de *Str. pyogenes*.

On constate que l'inhibition de la culture de *Str. pyogenes* coïncide avec la manifestation d'une toxicité pour les cultures de tissus, mais la réciproque n'est pas toujours vraie. Les deux méthodes utilisant des cultures de tissus donnent des résultats concordants en ce qui concerne la toxicité relative. Comparant ces résultats de laboratoire avec les observations cliniques de thrombophlébites survenues après perfusions prolongées à travers divers matériaux, les auteurs enregistrent une concordance entre la toxicité relative décelée par les tests et les cas de thrombophlébite.

Pour diminuer la toxicité des polymères macromoléculaires, mieux valent des ébullitions répétées dans l'eau distillée que des autoclavages successifs parfois insuffisants, mais les auteurs concluent à la nécessité de cultures tissulaires pour apprécier l'innocuité des caoutchoucs et plastiques.

Pourtant, selon MEYER et PAAPE (62), le test aux daphnies serait le plus adéquat pour mettre en évidence les substances toxiques cédées par les caoutchoucs. Outre sa simplicité (cet essai ne nécessite aucun appareillage), il a aussi l'avantage de concorder dans ses résultats avec ceux du test microbiologique sur *Str. pyogenes* préconisé par la D. I. N. Par contre, l'expérimentation sur la souris d'injections intrapéritonéales ou intraveineuses d'extraits aqueux, alcooliques ou huileux de caoutchouc révélés toxiques par les tests précédents se montra négative.

b) *Action cancérigène*. — On a accusé certains constituants du caoutchouc manufacturé de posséder une action cancérigène. DRUCKREY (24) et ses collaborateurs ont noté pour leur part que l'implantation sous-cutanée ou intrapéritonéale de morceaux de caoutchouc chez le rat, déclenchait l'apparition de sarcomes locaux alors que les fragments de verre ou de celluloid identiquement expérimentés ne manifestaient aucune action cancérigène.

Parmi les substances suspectes, l'alpha-naphtylamine, employée comme antioxydant, manifeste, selon HARTWELL (39) une action cancérigène sur l'homme et la souris (alors que l'alpha-phényl-béta-naphtylamine se révèle indifférente).

FALK (28) a reconnu dans le caoutchouc traité, trois produits cancérigènes : le benzopyrène, le pyrène, le chrysène et au moins cinq autres composés suspects.

c) *Allergie au caoutchouc.* — Par simple contact, le caoutchouc peut déclencher des incidents cutanés (35). La toxicité du caoutchouc peut se traduire par une hypersensibilité cutanée qui se manifeste le plus souvent par une allergie avec érythème, prurit, eczéma et légère leucopénie ou éosinophilie (B. HALPERN) (35). Mlles MILLAND et CALLEMAND (64, 65), en procédant à des épidermo-réactions avec le caoutchouc et ses différents composants, ont pu mettre en lumière le rôle prépondérant dans cette hypersensibilité, des accélérateurs et en particulier du noyau benzothiazole, ainsi d'ailleurs que des antioxydants comme la phényl-béta-naphtylamine.

COOPER (18) confirme les conclusions des auteurs français. Le M. B. T., utilisé comme accélérateur de vulcanisation, est responsable de certaines dermatites du caoutchouc utilisé sous forme de latex chirurgical.

d) *Pyrogènes.* — Les accidents provoqués par l'emploi de tubes de caoutchouc ont été fréquemment décrits. Mais, la cause exacte de ces accidents demeure controversée : l'origine est-elle intrinsèque, c'est-à-dire dans le caoutchouc lui-même ou ses composants ou bien les hyperthermies notées ne sont-elles pas directement en relation avec l'emploi de tubes souillés, puis stérilisés sans lavage suffisant ?

Quant à l'action pyrogène des solutés injectables mis en contact avec les bouchons de caoutchouc au cours d'un autoclavage par exemple, son existence est controversée. Pour certains auteurs comme KESSLER (47), le caoutchouc, préalablement lavé à l'aide d'une solution alcaline et soigneusement rincé, ne donne lieu à aucun phénomène d'hyperthermie ; SJOGREN (96) rapporte des cas de dermatites et de sensibilisations survenues au contact du caoutchouc et attribuées à des « corps difficilement déterminables », ce qui motive, selon lui, le test aux pyrogènes ; pour d'autres comme CHRISTIANSEN (17) ou SWEDBERG et ALMGREN (101), les autoclavats de caoutchouc dans de l'eau distillée apyrogène provoquent une élévation anormale de température chez le lapin.

Le problème demeure posé. Nous verrons pourtant, d'après nos essais personnels, que les élastomères n'ont pas un effet pyrogène typique (il s'agit moins de cadavres microbiens que de substances organiques diverses (accélérateurs, antioxydants, plastifiants) qui sont « lâchées » par les caoutchoucs.

e) *Micro-organismes et caoutchouc*. — Le caractère toxique du caoutchouc peut se manifester sous la forme d'un effet bactéricide du bouchon sur certains milieux de culture. PARKER (76) a mis en évidence l'action nocive du caoutchouc envers des mélanges nutritifs à base de tissus mésenchymateux de poussin sur lesquels étaient cultivés des virus. En moins de 48 heures, la plupart des cellules vivantes sont détruites à la suite de leur contact avec le caoutchouc servant de fermeture. Des expériences effectuées, il ressort en particulier que la présence de disulfure de tétraméthylthiurame, utilisé comme accélérateur dans le mélange caoutchouteux, serait responsable d'une action bactéricide vis-à-vis de nombreuses bactéries du lait.

La toxicité du caoutchouc manufacturé pour les micro-organismes revêt une particulière importance en bactériologie et virologie.

Mais inversement, comme l'a écrit récemment le soviétique NETTE (74), des agents bactériens et fongiques peuvent exercer, dans certaines conditions d'humidité, une action destructrice vis-à-vis du caoutchouc. C'est ainsi que l'auteur cite comme microorganismes responsables : *Proactinomyces Rubber*, *Actinomyces* n^{os} 1 et 14. Les bactéries seraient beaucoup moins actives ; quant aux champignons *Aspergillus niger* et *fumigatus*, *Penicillium Cyclopium*, *Trichoderma* sp. s'ils ne décomposent pas la molécule hydrocarbonée, ils poussent néanmoins sur les mélanges caoutchouteux, probablement aux dépens des adjuvants organiques.

La difficile mise au point d'une méthode d'essai des fermetures de caoutchouc pour usage pharmaceutique

Jusqu'en 1950 environ, le contrôle du caoutchouc se limitait à des « essais de résistance à l'abrasion, de dureté, d'élasticité, de plasticité, de vieillissement, de ramollissement et de perméabilité vis-à-vis des liquides et des gaz, ainsi que de conductivité électrique — soit huit essais physiques et pas un seul essai chimique ». En outre, le comportement des substances élastiques vis-à-vis des différents agents chimiques était à peine abordé dans les revues spécialisées. La qualité du caoutchouc en général et, pas davantage celle du « caoutchouc pharmaceutique », n'était définie par des normes. En bref, il n'était question que de caractères, souvent empiriquement liés à la méthode de fabrication.

1° Essais des caoutchoucs industriels.

a) *Premières ébauches.* — Jusqu'à la fin de la dernière grande guerre, les recherches sont rares, épisodiques et sommaires : les essais du caoutchouc demeurent presque exclusivement physiques.

LOWRY et KOHMAN (1927) (56) se sont intéressés au mécanisme d'absorption de l'eau par le caoutchouc sous l'influence de différents facteurs (constituants du caoutchouc, pression, température, vieillissement).

Le même problème fut par la suite l'objet de travaux de TAYLOR et KEMP (1938) (103) qui proposent une équation mettant en jeu les divers facteurs influençant l'absorption d'eau par le caoutchouc

$$P = K t m$$

dans laquelle P est le poids d'eau absorbée pendant un temps t et où K et m sont des constantes dépendant de la composition, des propriétés physiques du caoutchouc et de la tension de vapeur de la solution de contact.

HOOPER et SMITH (1929) (43) traitent du vieillissement du caoutchouc « à usage médical ». A côté des essais physiques usuels : dureté, élasticité, résistance à la chaleur et à l'abrasion... figurent quelques essais chimiques ou physico-chimiques : extrait acétonique, détermination de la teneur en soufre, étude des variations de poids, de la perméabilité aux liquides et aux gaz.

Le travail de l'allemand KNOLL (1933) (48) préfigure déjà les recherches ultérieures. Première ébauche d'un essai reproductible : le caoutchouc est autoclavé dans un récipient en verre contenant de l'eau distillée ou bien une solution acétique, et sur l'autoclavat l'auteur procède à un certain nombre de tests physico-chimiques et chimiques parmi lesquels : détermination des caractères organoleptiques du soluté, recherche du talc, du soufre, du chlorure d'antimoine...

b) *Essais de normalisation du caoutchouc industriel.*
— Ce sont des allemands qui, les premiers, préconisèrent la réglementation de la qualité chimique des caoutchoucs industriels.

En 1939, les normes D. I. N. appliquées au caoutchouc comprennent des essais chimiques et parmi eux surtout la détermination de substances solubles dans l'eau comme la gélatine, l'amidon, les sucres et différents agents de vulcanisation.

Sur l'extrait aqueux de fragments de caoutchouc épuisé à l'appareil de Soxhlet, on note les caractères organoleptiques et cet extrait desséché est utilisé pour l'identification des substances hydrosolubles, mais il ne s'agit là que d'un simple essai qualitatif.

Les essais qui sont préconisés par l'American Society for Testing Materials (normes A S T M) sont plus complets. Dans le chapitre « méthodes d'essai d'analyse chimique des produits en caoutchouc » sont décrits :

- l'identification des hydrocarbures du caoutchouc ;
- la détermination directe du cuivre et du manganèse contenu dans le caoutchouc brut ;
- une analyse globale comprenant la détermination :
 - du pourcentage de caoutchouc ;
 - du poids spécifique ;
 - de « l'extractum » ;

par divers solvants (extraits acétoniques, extraits acétoniques insaponifiables, extraits chloroformiques, extraits à la potasse alcoolique) ;

- de la teneur en soufre ;
- des charges (teneur des cendres en SiO_2 , PbO , Fe_2O_3 , Al_2O_3 , CaO , MgO , ZnO , SO_4Ba).

Cependant, pas plus que les D. I. N., les normes ASTM ne donnent de taux limites supérieurs ou inférieurs.

2° Recherches sur les méthodes d'essai des bouchons de caoutchouc à usage pharmaceutique.

De nombreuses recherches ont été entreprises depuis une dizaine d'années, surtout à l'étranger. Ces travaux ont abouti à des essais de normalisation auxquels les Pharmacopées (qui, par nature, « entérinent, mais n'innovent pas ») ont déjà commencé, du moins certaines d'entre elles, à accorder de l'intérêt.

1° RECHERCHES ET MISES AU POINT DE PROTOCOLES D'ESSAI DES BOUCHONS DE CAOUTCHOUC.

Les recherches modernes concernant les essais de normalisation des caoutchoucs pharmaceutiques, interrompues par la guerre et venant à la suite des travaux de KNOLL (48) débutent réellement en 1951 par la remarquable étude de CHRISTIANSEN (17) « sur l'eau distillée et son contact avec le caoutchouc vulcanisé ». Depuis, d'autres auteurs, surtout anglo-saxons, tentent l'élaboration de méthodes d'investigation de la valeur du caoutchouc par des essais physiques, physico-chimiques, chimiques, biologiques qui traduisent, selon eux, le « comportement » du matériau complexe utilisé comme fermeture. On établit même des exigences et des taux limites concernant tels recherche ou dosage.

BERRY et HAWORTH (8, 40) en Angleterre, DAL BROLLO (1957) (22) en Italie constatent les nombreuses incompatibilités suscitées par les fermetures élastiques et pensent qu'il est urgent de fixer, en relation avec les caoutchouctiers, des « spécifications » définissant les caractères requis pour un caoutchouc pharmaceutique.

En France, ce n'est qu'en 1958, avec le très important travail de LETTERON (53), qu'on prend conscience des différents aspects technologiques et pratiques posés par l'utilisation du caoutchouc dans le conditionnement des médicaments et de la nécessité de « cerner » de plus près, par des essais appropriés, la « qualité d'un bouchon pharmaceutique » enfin délimitée.

Sur le plan galénique, la normalisation du caoutchouc est donc « en marche ».

Nous avons cru pratique de comparer sous forme de tableaux, aux différents temps de l'essai, un certain nombre de méthodes décrites dans la littérature.

<i>Nature des Essais</i>	CHRISTIENSEN	STEIGER et DOLDER	RUOSS
Détermination de l'échantillon	5 g de caoutchouc entier ou découpés, lavés, brossés plusieurs fois dans l'eau bouillante	5 g de caoutchouc découpés en parallélépipèdes de $1 \times 2 \times 3$ mm, lavés 5 mn dans l'eau bouillante, puis rincés à l'eau distillée	5 g de caoutchouc coupés en carrés (≈ 35 cm ²) lavés, ébullition de 30' l'eau
Mode d'extraction par autoclavage à 120° dans 200 ml d'eau distillée	20 minutes	30 minutes	— 20' — ou ébullition à r 30'
Essais physico-chimiques			
1° Caractères organoleptiques	Aspect incolore, odeur faible, saveur fade ou écœurante	Aspect faiblement opalescent toléré, odeur la plus faible possible, saveur insipide	Aspect clair
2° Détermination électrométrique du pH	Variation ≤ 1 unité par rapport au témoin	Variation ≤ 2 unités par rapport au témoin	Variation $\leq 0,5$ par rapport au té
3° Divers	Mesure de la conductivité spécifique	Détermination électro-potentiométrique de la variation du pouvoir red-ox	

Les caractères gras indiquent les exigences ou les taux limites spécifiés par les auteurs pour cet essai.

ARNBORGER	RAPATEL	CARVALHO	MORRISSEY et HARTOP
de caoutchouc dé- cisé (chaque bouchon divisé en 8) lavé et rincé dans eau faible- ment alcaline, rincé à l'eau distillée	Soit 5 bouchons coupés en 4, lavés dans eau bouillante 2 h. immer- gés 24 h. dans solution détergente puis rincés dans eau bidistillée, soit obturation des fla- cons avec les bouchons lavés 10 mn dans eau bouillante savonneuse et rincés dans eau bi- distillée	n. de bouchons variable selon le diamètre lavés dans solution détergen- te, rincés à l'eau distil- lée 4 ou 5 fois puis autoclavés 30° à 120° dans 200 ml d'eau dis- tillée et rincés à 5 re- prises dans 100 ml d'eau distillée	Nombre de bou- chons entiers va- riable selon leur diamètre
autoclavages succes- sifs de 20'	1 h. dans 500, 200, ou 100 ml d'eau distillée	Une heure	Trente minutes
Aspect, odeur et sa- veur recherchés sans modification	Pas d'opalescence inodore	Tolérance d'une légère opalescence odeur ma- ximum faiblement sou- frée, au plus saveur légèrement astringente	Appréciation de la turbidité par néphélométrie trouble ≤ 40 uni- tés néphél.
Couleur sans indication norme	Tolérance de 1/10 unité par rapport au pH du témoin	— Mesure au pH mètre — ou titrage acidi-alca- limétrique en présence de bleu de bromothy- mol ; ml solution 0,01 N consommés ≤ 3	Variation ≤ 1 uni- té par rapport au témoin

<i>Nature des Essais</i>	CHRISTIANSEN	STEIGER et DOLDER	RUOSS
Essais chimiques			
1° Ammoniac	— R. de Nessler : pas de précipité — Distillation et test au tournesol — R. Phénol-hypochlorite	R. de Nessler lecture après 5'	R. de Nessler (test paratif avec témoin ClNH_4) test au tournesol R. phénol-hypochlorite
2° Mat. réductrices		Détermin. de la consommation en MnO_2 K par iodométrie en milieu acide MnO_2 K 0,01 N consommé $\leq 1,5$ ml pour 20 ml d'autoclavat	Détermin. de la consommation de MnO_2 K titré en milieu acide alcalin
3° Résidu sec	$\leq 0,001$ g % ml autoclavé	Effectué sur 20 ml d'autoclavat	$\leq 0,010$ g pour 10 caoutchouc
4° Métaux lourds	Détermination de l'indice de dithizone (nombre de jours au bout desquels il y a virage du réactif) l'indice doit être ≤ 30	2 g de caoutchouc autoclavé avec eau exempte de métaux lourds, addition de 3 ml de R. dithizone virage de la coloration $\geq 30'$	— R. dithizone — ou R. SNa_2 en milieu acétique comparatif avec échantillons témoins
5° Chlorures			25 ml autoclavé + NO_3Ag 0,1 N + NO_3H . 5' en observation pas de trouble
6° Pyrogènes	Appréciation de l'hyperthermie chez le lapin selon la technique proposée par l'U.S.P.		Recherche selon la méthode de l'U.S.P.
7° Produits soufrés		Identification avec le réactif de Grote-Sonsbeck du type de liaison soufrée	cf. STEIGER
8° Divers		— Identification des amines par formation de rhodamine — Recherche des aldéhydes, cétones — Variation des propriétés du caoutchouc après autoclavages répétés	Estimation de l'efficacité d'oxydation de l'autoclavat sur solution titrée d'ascorbique comparatif avec un témoin

ARNBORGER	RAPATEL	CARVALHO	MORRISSEY et HARTOP
R. de Nessler (comparativement avec témoin distillée)	R. de Nessler (essai Codex par rapport à un témoin) ni coloration, ni trouble $\leq 20'$	R. de Nessler (comparativement avec témoin : à $1,7 \mu\text{g NH}_3$ par ml)	
Méthode de STEIGER limite tolérée $1,5 \text{ ml MnO}_4\text{K } 0,01 \text{ N}$	Temps nécessaire pour obtenir la décoloration de MnO_4K dilué en milieu acide à ébullition ce temps doit être $\geq 10'$	— Technique de Steiger limite tolérée $1,5 \text{ ml MnO}_4\text{K } 0,01 \text{ N}$ — ou technique de Morrissey I_2 $0,01 \text{ N}$ pour $50 \text{ ml} \leq 0,5 \text{ ml}$	Dosage iodométrique direct pour 50 ml d'autoclavat consommation de I_2 $0,01 \text{ N} \leq 0,5 \text{ ml}$
	$\leq 0,003 \text{ g}$ pour 100 ml autoclavat	Ebullition 4 h. à reflux de n. bouchons dans 100 ml d'eau. Evaporation à siccité de 50 ml résidu $< 0,4 \text{ mg}$ par cm^2 de caoutchouc	
dithizone couleurs comparées à témoins SNa_2 la réaction être négative	Recherche des métaux lourds	R. SNa_2 la réaction doit être négative	
	Recherche des chlorures selon les essais du Codex	Technique de Ruoss ni trouble, ni opalescence	
Précipitation des pyroxydes selon la méthode de Wheeler. Ac. du caoutchouc sur médicaments (pénicilline, vit. B1, vit. C)	Essai biologique sur les lapins selon la technique du Codex	Essai biologique sur le lapin par injection I.-V. de $5-10 \text{ ml}$ par kg animal la réaction doit être négative	
		Estimation de l'effet catalytique d'oxydation la différence entre l'essai et le témoin doit être $\leq \pm 20 \%$ Essai de compatibilité des bouchons avec les médicaments ; observations des variations comparativement avec des témoins	

<i>Nature des Essais</i>	CHRISTIENSEN	STEIGER et DOLDER	RUOSS
Essais physiques			
1° Imperméabilité			Evaluation de l'im- perméabilité à la v d'eau Imperméabilité
2° Essai de per- foration			
3° Vieillissement accéléré			Epreuve de viei- ment à l'étude de à 70° pendant 7 Pas de modifi- dans couleur et riétés mécanique caoutchouc
4° Divers			

ARNBORGER	RAPATEL	CARVALHO	MORRISSEY et HARTOP
	— Flacons bouchés caout. contenant potasse fondue, on mesure la prise de poids des échantillons après séjour quelques heures à l'air libre — Appréciation de l'imperméabilité à l'oxygène par action sur vit. C Imperméabilité	— Flacons bouchés caoutchouc contenant SO_2Cu anhydre ou gel de silice maintenus 4 jours dans atmosphère saturée d'eau à 40-50° — Mesure de l'imperméabilité à l'oxygène par dosage de vit. C Imperméabilité	
bouchons adaptés à fiole de 20 ml remplies au clair percés 25 fois avec aiguilles de diamètre différent. On compte le nombre de fragments de caoutchouc tombés dans le liquide. 10 piqûres avec aiguille de 0,8 mm de diamètre ne doivent pas produire de particule	— Bouchons (type plasma) percés avec trocard 20/10 pas de déchirure à la piqûre — Méthode du Packaging Institute : 5 bouchons percés 10 fois chacun avec aiguille appropriée. On note le nombre de fragments arrachés Ce nombre doit être ≤ 4 pour 10 piqûres	10 flacons bouchés caoutchouc dont on humecte la surface avec éthanol ou alcool isopropylique. On perce chaque bouchon 10 fois perpendiculairement avec une aiguille appropriée. La valeur de fragmentation doit être $\leq 50\%$	
Essai de réflexibilité de réobturation des bouchons par utilisation du vide (pression atm.) Stabilité à la chaleur bouchons soumis à température de stérilisation (120°) le caoutchouc ne doit pas être déformé après l'essai	— Essai de déformation des bouchons au vide (sous 70°) La dépression au centre du bouchon doit être ≤ 2 mm — Estimation de la thermostabilité du caoutchouc à 120°. Les bouchons ne doivent être ni collants, ni déformés	Appréciation de la réobturation du caoutch. après perforation : injection dans flacon bouché contenant de l'eau d'un volume d'air égal à la moitié de capacité du récipient, le flacon retourné il ne doit pas y avoir fuite de liquide On peut répéter cet essai en utilisant du bleu de méthylène à la place de l'eau	

Déjà, la simple consultation de ces tableaux donne un bon aperçu des aspects de l'examen auquel les auteurs soumettent des bouchons.

Mais, par souci de clarté ces tableaux ont été simplifiés et nous croyons devoir les compléter en citant d'autres méthodes d'essai.

1° *Les unes sont fragmentaires et tirent leur originalité de l'un des temps de l'essai.* — Ainsi, DAL BROLLO et coll. (1955) (21) consacrent dans une publication d'ensemble un long développement au lavage comme il doit se faire aussi bien avant l'essai qu'avant l'emploi du bouchon.

Il faut, disent les auteurs, d'abord exiger des caoutchoutiers la livraison des bouchons dans des emballages étanches à la poussière, à la lumière et à l'humidité. Pour le lavage préliminaire, les auteurs préfèrent au simple chauffage des bouchons dans l'eau distillée, l'emploi de détergents cationiques ou de glycérides sulfonés à très haute action détersive pouvant être utilisés à faible concentration (ce qui évite la formation d'écume et prévient le dépôt de ces substances sur le caoutchouc). Ultérieurement, les bouchons doivent être traités par des germicides en solution (concentration de l'ordre de 10^{-4}) dans des solvants appropriés à bas point d'ébullition. Cette opération, qui compléterait le lavage (par l'action du solvant) et constituerait une pré-stérilisation, aurait l'avantage selon les auteurs, de livrer des bouchons secs, prêts à l'emploi ou au contrôle.

Ce n'est plus aux stades préliminaires à l'essai, mais à un temps essentiel de l'essai lui-même que s'attachent MILOSOVITCH et coll. (1957) (68). Après avoir rappelé que la turbidité produite par les fermetures élastiques au contact des solutés injectables, était « la raison la plus commune de leur rejet », les auteurs soulignent l'intérêt évident d'un test néphélométrique dans l'essai des bouchons. Des fermetures d'origines diverses, lavées à plusieurs reprises dans l'eau distillée chaude, rincées, puis séchées (à l'étuve à 100°C et sur gel de silice) sont mises en contact, avec 10 ml chacune de réactifs chimiques variés (eau distillée, solution 0,5 et 1 M de sulfates de sodium ou de magnésium, de bisulfite de sodium, d'acide acétique...) dans des tubes pyrex scellés à la flamme. A intervalles réguliers (12 h., 36 h., 3 jours, 6 jours, 17 et 30 jours), on chiffre la turbidité des solutions en unités néphélométriques à l'appareil de Coleman n° 9. Ces auteurs constatent l'action préservatrice du bisulfite de sodium et de l'acide acétique sur la formation de trouble et mettent en évidence l'activité bienfaisante d'un lavage à l'acétone

des bouchons de caoutchouc sur la réduction de la turbidité (ce qui tendrait à prouver que le louche enregistré est essentiellement dû aux produits soufrés présents dans le bouchon).

C'est le même stade de l'essai qui retient l'attention de WEIFFENBACH et SORGDRAGER (1957 (112)). Ces auteurs étudient l'autoclavat de bouchons dans *divers liquides extractifs* : eau distillée, solution alcaline, phénolique et citro-glucosée. L'extraction se fait à 115°C pendant 45 minutes et les auteurs évaluent sur 6 échantillons de caoutchoucs comparativement à un essai blanc : les caractères organoleptiques, les variations de pH, la teneur en matières réductrices (exprimée par la consommation en MnO_4K O,01 N) et le chiffre d'extrait sec.

Les auteurs peuvent ainsi constater le comportement assez différent des bouchons en présence de solutions de réactivité diverse.

SELLES (1958 (94)) reprend la même idée et met en contact au bain-marie bouillant pendant 1 h., sous réfrigérant à reflux, une certaine surface (55 cm^2) de bouchon avec un volume déterminé (250 ml) des 4 liquides suivants : eau distillée, eau acidulée à pH 4, eau alcalinisée à pH 8, alcool. Il pratique ensuite sur les différents extrac-tums des déterminations simples telles que substances réductrices (par manganimétrie), résidu sec, pH.

C'est à un tout autre point de l'essai que, parmi d'autres, s'intéresse particulièrement PORTNER : il s'agit de l'effet emporte-pièce. PORTNER (84), directeur scientifique des laboratoires Wyeth, rapporte la méthode « d'essai comparatif des bouchons de caoutchouc utilisés pour les solutés injectables », telle que la recommande « The Drug and Pharmaceutical Committee ». Dérivé de la technique proposée par le Packaging Institute, l'essai se pratique sur les bouchons de caoutchouc adaptés aux cols de flacons normalisés et revêtus d'une capsule en aluminium. Le facteur humain dans la mise en œuvre du test est supprimé. Un appareillage mécanique (voir photographie n° 3) donne toujours la même position au bouchon par rapport à l'aiguille, détermine la rotation automatique du flacon après chaque piqûre, exerce une force et une vitesse constantes de perforation, etc... et permet ainsi une comparaison valable d'un lot d'échantillons à l'autre. Chaque bouchon est perforé 10 fois — pour chaque type de fermeture, on utilise 10 bouchons — après la dixième perforation et pour chaque bouchon, par une seringue branchée sur l'appareil (voir photographie), on injecte quelques centimètres cubes d'eau à travers l'aiguille pour en chasser les particules de coutchouc qui pourraient s'y

trouver. Le nombre de particules (comptées par 2 observateurs et divisées par 2) représente ainsi directement le pourcentage de « cores » produits par une aiguille sur chaque qualité de bouchons.

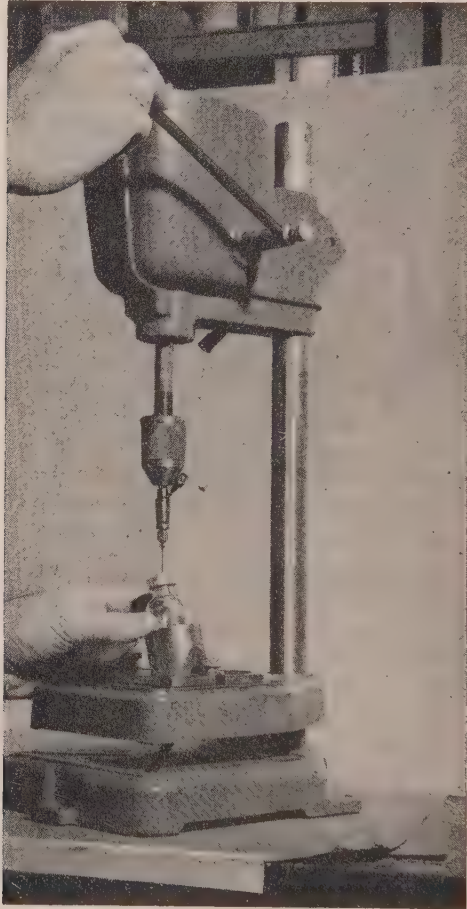


PHOTO N° 3 : Essai de perforation des bouchons

DEGENBERGER (1956 (23) apporte une intéressante contribution à l'étude de l'influence des bouchons de caoutchouc sur le pH des solutés injectables. L'auteur apprécie, à intervalles réguliers, comparativement à un témoin d'eau distillée, le pH de cette même eau mise en contact avec des fermetures élastiques, soit après une ébullition de 30 minutes ou après un autoclavage de 1 heure en

vapeur fluente à 100°C, soit après conservation pendant 2 mois à la température du laboratoire. L'action du caoutchouc se traduit par une alcalinisation (de 1 à 2 unités de pH) de l'eau distillée, ce qui explique certaines altérations, telle que la précipitation de la base dans une solution de sels d'alcaloïdes par exemple, etc...).

2° *D'autres recherches sont davantage orientées vers des essais chimiques d'identification ou de dosage.* Par exemple KRESS et MEES (1955 (50) présentent une méthode d'identification (pouvant devenir quantitative) des accélérateurs de vulcanisation (thiazoles, thiurames, thiocarbamates, amines, guanidines) au moyen de courbes d'absorption en U. V. (dans la zone de 220 à 380 m μ) sur des extraits aqueux alcalins ou acides des caoutchoucs.

Pour KREBS et WETZEL (1957 (49), la mise en évidence, et même le dosage des sulfures sont réalisés très simplement : un papier à l'acétate de plomb est suspendu au-dessus de 200 ml d'eau distillée dans lesquels baignent quatre bouchons divisés chacun en quatre. Le tout est autoclavé une heure à 120° C et le noircissement du papier réactif est en relation avec la concentration en sulfures de l'autoclavé.

Mais c'est surtout le zinc charge si commune du bouchon de caoutchouc, qui a fait l'objet de protocoles de recherche et de dosage.

REZNEK (1953 (87) étudie dans diverses conditions de conservation (temps, température, nature du milieu : acide ou alcalin, agents stabilisateurs), la dissolution du zinc à partir des bouchons de caoutchouc dans les solutés injectables ou les collyres. Les caoutchoucs, préalablement lavés dans une solution chaude de métaphosphate de sodium puis rincés à l'eau distillée chaude, sont mis en contact avec les solutions utilisées dans des flacons pyrex bouchés à l'émeri. Le zinc est dosé d'après la fluorescence du précipité formé par la combinaison de ses sels avec la 8-hydroxyquinoléine en milieu tamponné à pH 7. Les résultats analytiques permettent de dégager quelques observations :

— la quantité de zinc dissous tend à atteindre un maximum après un assez court laps de temps (dont la valeur est variable selon la température et l'acidité du milieu).

— le pourcentage de zinc dissous augmente avec l'élévation de la température.

— dans la gamme des acidités étudiées, la force de l'acide a moins d'effet sur la vitesse de dissolution à l'intérieur d'un lot de caoutchouc que les variations notées d'un lot à l'autre,

la quantité maximale de zinc cédé après équilibre représente une faible proportion du zinc total contenu dans le bouchon (de l'ordre de 17 %).

— il existe un « point critique du zinc » (% de zinc dans la composition du caoutchouc vulcanisé), au-delà duquel la teneur en zinc soluble est considérablement augmentée, ce « break point » étant variable avec la température, la composition et le mode de traitement du caoutchouc.

seuls les caoutchoucs à haute concentration en zinc, conservés à des températures élevées, cèdent une faible partie de leur zinc dans les conditions de solubilisation utilisées (contact avec HCl, 0,1 N).

Pour déceler le zinc, et même le doser, M. PIAZZI (1960 (81), a recours à la chromatographie circulaire sur papier. Le substrat organique est détruit par digestion au bain-marie avec un mélange minéralisant (acide nitrique fumant-acide perchlorique à 70 %). Le produit de la digestion, évaporé et repris par l'acide chlorhydrique, est chromatographié sur papier Whatman n° 1 de 20 cm de diamètre pendant 32 à 36 heures dans un système tertiaire : N-Butanol, acétate d'éthyle, acide chlorhydrique. Les spots zinciques sont révélés par la dithizone en milieu ammoniacal. La sensibilité de cette technique est de l'ordre de $\pm 0,1$ %.

Le procédé permet de déceler spécifiquement le zinc, même en présence de fer, cuivre, manganèse, sélénium.

3° *D'autres recherches se sont plus spécialement attachées à la compatibilité de la fermeture en caoutchouc avec la drogue même dont elle doit assurer la protection.*

a) PORTNER (1960 (83) en fait même la base d'un essai rapide et décrit une méthode de routine qui permet de juger le comportement du bouchon en présence du médicament qu'il est appelé à conditionner.

Les bouchons à tester sont mis en contact directement avec diverses dissolutions biologiques et pharmaceutiques à des températures de 5°, 25° et 37° C pendant 7 jours. On examine alors, par rapport à des témoins, les modifications que peuvent présenter les fermetures (décoloration, gonflement, dépôt de substances à la surface) ou les solutés (limpidité, activité, toxicité, présence de matières étrangères).

Selon l'auteur ce procédé permet d'utiliser avec certains produits, des bouchons de caoutchouc qu'un essai général aurait rejetés pour non conformité aux normes proposées.

b) Lorsqu'un bouchon est destiné à obturer un flacon renfermant un liquide huileux, le caoutchouc doit être oléo-résistant. On a admis qu'un bouchon oléo-résistant ne devait pas s'alourdir de plus de 10 % après un séjour de 2 h. dans l'huile à 160° C.

c) Les auteurs anglais ont particulièrement étudié l'absorption de divers antiseptiques et conservateurs (phénols notamment) par les fermetures élastiques.

WING, dans une série d'articles (1955-1956 (117, 118), nous révèle en particulier le processus d'absorption du phénol et du chlorocrésol par les élastomères. Les échantillons de caoutchouc, mis en contact en tubes scellés avec des solutions aqueuses de bactériostatiques (de concentrations variables : 0,5 à 4 %), dans la proportion approximative de 2 grammes de caoutchouc pour 10 ml de solution, sont conservés soit à + 2°, soit à + 37° C pendant plusieurs semaines. Après divers délais (s'échelonnant de 7 heures à 24 semaines), l'auteur dose colorimétriquement dans la solution le conservateur à l'aide du réactif de Folin-Ciocalteu, en milieu alcalin, en comparant avec une solution témoin.

Plusieurs conclusions intéressantes peuvent être tirées des résultats :

- les bactériostatiques essayés se répartissent entre le caoutchouc et l'eau comme entre deux solvants non miscibles.

- l'absorption des phénols par les caoutchoucs progresse jusqu'à un maximum qui détermine « un état d'équilibre ».

- le processus d'absorption est réversible.

- la quantité de bactériostatique absorbée est en relation directe avec sa concentration dans la solution.

- le taux d'absorption augmente avec la température jusqu'au point d'équilibre.

- la quantité de phénol absorbée varie avec le type de caoutchouc.

- un coefficient de partage pour chaque type de caoutchouc peut être calculé et ce coefficient peut servir à sélectionner les élastomères destinés à des emplois pharmaceutiques.

WIENER (1955 (116), dans une étude parallèle sur l'absorption du thiomersalate par les bouchons de caoutchouc obturant des bouillons nutritifs additionnés du conservateur, constate que le pré-traitement préconisé par

la B. P. (11) ne protège pas les fermetures élastiques contre une absorption ultérieure du bactériostatique.

ROYCE et SYKES (1957 (90) recherchent une méthode adéquate évitant l'absorption des antiseptiques (dérivés benzéniques volatils) par les caoutchoucs lors d'une conservation prolongée. Les auteurs soumettent les bouchons à des traitements répétés de 30 minutes à 100°C par des solutions bactériostatiques fraîchement préparées, la prise de conservateur par le caoutchouc étant évaluée par bromuration du produit résiduel dans la solution de contact. Plusieurs résultats méritent d'être retenus :

1° Le processus de l'absorption comporte trois phases :

— une absorption initiale massive par les couches superficielles du caoutchouc en contact avec le conservateur.

— une diffusion du bactériostatique absorbé vers les couches profondes du bouchon laissant ainsi la couche superficielle libre d'absorber davantage de produit.

— une évaporation progressive du bactériostatique par volatilisation dans l'atmosphère.

2° l'absorption initiale d'un bactériostatique par le caoutchouc peut être évitée par un traitement d'équilibrage approprié des bouchons (opération variable selon les échantillons), généralement contact de la fermeture pendant 1 mois à 20° avec :

— 5 ‰ de phénol, à raison de 1 ml par bouchon.

— 2 ‰ de chlorocrésol, à raison de 1 ml par bouchon.

— 10 ‰ d'alcool benzylique à raison de 1 ml pour 2 bouchons.

les bouchons ainsi traités étant « stables » quelques semaines.

3° Les pertes par diffusion et volatilisation sont difficiles à éviter, on peut les réduire par certaines formes d'enveloppement (paraffine, cires, visqueuse, revêtements métalliques).

4° Les pertes peuvent aussi être diminuées par sélection de caoutchoucs à faible taux d'absorption et en donnant aux bouchons à la fois un maximum d'épaisseur et une faible surface de contact avec la solution bactériostatique.

5° Enfin le choix d'un conservateur peut être guidé par son coefficient de partage favorable entre l'eau et le caoutchouc.

A titre indicatif nous reproduisons selon SYKES, 1958 (102) la distribution approximative entre le caoutchouc et l'eau de divers conservateurs.

BACTÉRIOSTATIQUE	% DANS LE CAOUTCHOUC	% DANS L'EAU
Phénol	25	75
Crésol	33	67
Chlorocrésol	85	15
Chlorbutol	80 - 90	20 - 10
Nitrate phénylmercurique ...	95	<5
Alcool benzylique	15	85
Alcool dichlorobenzylique	90	10
Cétrimide	80 - 95	20 - 5
P-hydroxybenzoate de méthyle (Nipagine n. d.)	10	90
P-hydroxybenzoate de méthyle (Nipasol n. d.)	30 - 40	70 - 60

Ce tableau peut, dans une certaine mesure, servir de guide dans le choix d'un conservateur.

2° PEU A PEU S'ESQUISSE UNE MÉTHODE GÉNÉRALE D'ESSAI.

a) Déjà en 1952. SAIAS (92), dans une revue spécialisée, propose un *contrôle de la qualité des bouchons du type « pénicilline »* par des essais pratiqués :

— soit sur le bouchon lui-même (aspect, odeur, perforation avec une aiguille de 8/10 et examen à la loupe de la pointe après 20 piqûres, thermostabilité du caoutchouc à 120° C, stabilité du bouchon à l'huile).

— soit sur l'extractum de 20 bouchons préalablement lavés dans l'eau savonneuse chaude, rincés à l'eau distillée, puis autoclavés 1 h. à 120° C dans deux litres d'eau (100 ml pour un bouchon) : sur le liquide d'autoclavage, sont pratiquées la mesure du pH, la détermination d'extract sec, la recherche des pyrogènes et de la toxicité aiguë sur les souris et les rats.

L'auteur indique, pour la plupart des tests précités, les exigences que l'on est en droit d'attendre d'une qualité « correcte de fermeture élastique » (pH compris entre 6 et 9,5, résidu sec inférieur ou égal à 0,100 g pour 20 bouchons, atoxicité, bon comportement du bouchon aux essais physiques...).

b) En 1959, Soos et BERGER (97) entreprennent, pour la *Pharmacopée autrichienne*, l'essai de 34 échantillons de bouchons de caoutchouc dont certains proviennent du commerce, tandis que les autres ont été fabriqués spécialement à cet effet. L'analyse comporte, outre des essais physiques des caoutchoucs (variations de dureté, élasticité, coloration), après une épreuve de vieillissement (7 jours à l'étuve à 99° C), l'examen chimique de l'extrait aqueux du caoutchouc finement découpé et autoclavé 30 minutes à 120° C. Les auteurs pratiquent sur l'autoclavat (dont 10 ml correspondent à 5 cm² de caoutchouc) les tests les plus classiques.

A la suite de ce travail, ils précisent les critères qualitatifs et quantitatifs auxquels doivent répondre les bouchons de caoutchouc pharmaceutique :

1° Les morceaux de caoutchouc ne doivent être ni collants, ni visqueux ;

2° Le liquide d'autoclavage doit être limpide, incolore et présenter au plus un goût amer. Son pH doit être compris entre 5,2 et 7. La teneur en ammoniac de 10 ml d'autoclavat (appréciée par le réactif de Nessler) sera inférieure ou égale à 17 µg. Le taux de substances réductrices (exprimé en acétaldéhyde) doit être inférieur ou égal à 1 mg pour 20 ml d'autoclavat (dosage par MnO₄⁻, K 0,01N). La concentration en métaux lourds de 10 ml d'autoclavat sera inférieure ou égale à 10 mg (exprimé en Pb). Le pourcentage de chlorures n'excédera pas 0,035 g %. On ne constatera pas (papier à l'acétate de plomb) une quantité de sulfures volatils supérieure à celle d'une solution témoin (24 µg de sulfure de sodium dans 200 ml de solution aqueuse à 2 % d'acide citrique).

3° Le liquide d'autoclavage doit être exempt de toute substance pyrogène.

c) Il est évident qu'en France même, l'*Industrie n'a pas attendu l'inscription à la Pharmacopée* pour soumettre systématiquement les bouchons de caoutchouc à un contrôle. D'une enquête régionale, il apparaît que les utilisateurs (et notamment les fabricants de solutés injectables) font procéder systématiquement à des essais très analogues à ceux qui ont été ci-dessus décrits.

— Essais physiques et mécaniques (résistance au vide, à la piqûre, élasticité, étanchéité aux gaz et à la vapeur d'eau, décoloration à la chaleur, stabilité des propriétés physiques dans le temps).

— Essais physico-chimiques et chimiques sur l'autoclavat d'un bouchon (adapté au col d'un flacon normalisé et autoclavé avec 250 ml d'eau bidistillée 45 minutes à

120° C) : caractères organoleptiques, pH, résistivité, résidu sec, recherche du chlore, recherche des métaux lourds avec le réactif au sulfure de sodium en milieu acide, recherche spéciale du plomb avec le réactif à la dithizone en présence de cyanure de potassium à 10 % et d'eau oxygénée à 10 volumes, recherche de l'ammoniac avec le réactif de Nessler, recherche de l'arsenic, recherche des matières organiques.

Essais biologiques (recherche de pyrogènes) et bactériologiques (ensemencement : sur milieu au thioglycolate pour mettre en évidence, 96 heures après, les aérobies et anaérobies, et sur milieu de Sabouraud, lu 20 jours après, pour déceler les moisissures.

A titre documentaire, voici les limites que s'est fixée une de ces firmes, rapportées au liquide d'autoclavage :

le pH ne doit pas varier de plus de 0,25 unité.

le résidu sec ne doit pas dépasser 5 mg par ml d'autoclavat.

le liquide doit être exempt de métaux lourds (pas de coloration brune, pour le plomb pas de teinte rouge en moins de 30 minutes).

absence d'ammoniac.

— matières réductrices : pas de décoloration du permanganate dans des conditions déterminées.

— absence de pyrogènes.

Toutes ces mesures sont faites comparativement avec un témoin.

3° Corrélativement aux recherches exposées ci-dessus.
L'ESSAI DES FERMETURES DE CAOUTCHOUC FAIT PEU A PEU
L'OBJET DE CODIFICATIONS PLUS OU MOINS OFFICIELLES.

a) Des *tentatives de normalisation* s'inspirent des normes industrielles et s'adaptent aux impératifs spéciaux de la fermeture des produits médicamenteux.

La norme britannique B. S. (British Standard) (1954) serre de près le problème qui nous intéresse. Elle a pour but de garantir un caoutchouc « utilisable pour les flacons de sang, dépourvu de substances nocives pour les tissus humains ou de substances inhibant le développement des bactéries ». Les matières colorantes utilisées doivent résister à l'ébullition. Le caoutchouc du bouchon présente la qualité « d'auto-obturation » après perforation par des aiguilles de 2,4 mm de diamètre externe.

La normalisation comporte aussi quelques données physiques et chimiques concernant le mélange caoutchouteux (composition, dureté, mode de vulcanisation).

Les normes « iso » proposées par l'International Organisation for Standardisation se différencient des précédentes par le fait qu'elles définissent des essais quantitatifs très précis bien qu'encore sommaires. Ainsi les articles « équipements pour transfusion, bouchons de caoutchouc et tubes de caoutchouc » présentent pour le matériau élastique utilisé les exigences générales suivantes :

— les produits finis doivent être faits avec du caoutchouc naturel de « première qualité » et ne doivent pas contenir moins de 80,5 % de caoutchouc.

— les élastomères utilisés ne doivent pas être mélangés avec les élastomères de qualité inférieure.

— la vulcanisation doit se faire à chaud et la dureté doit être de 40 degrés Shore.

Suivent les essais particuliers tels que :

— l'essai de résistance à la chaleur du caoutchouc qui, autoclavé 6 fois à 125° C pendant 30 minutes, puis chauffé une demi-heure à l'étuve à 120° C ne doit ni devenir collant, ni perdre de son élasticité.

— l'essai au froid dans lequel le caoutchouc doit maintenir ses qualités premières après conservation à — 50° C puis réchauffement à la température ambiante.

— le test de la toxicité, au sens large du mot, puisqu'il décrit d'une façon très succincte le moyen de déceler une substance bactériostatique, le caoutchouc ne devant contenir aucune substance toxique ou irritante comme les antiseptiques.

En France l'A.F.N.O.R. (Association française de normalisation) n'a pas encore formulé de spécifications concernant les bouchons de caoutchouc à usage médical mais cette question est à l'étude.

Récemment la British Standards Institution a proposé, sous le numéro 3263 (1960), une standardisation des bouchons de caoutchouc destinés au conditionnement des drogues administrées par voie parentérale. On y trouve décrits huit essais suivis d'appendices notamment un test de compatibilité des fermetures avec les médicaments. Chaque essai est accompagné d'un ou deux méthodes d'investigation et de taux limites,

Nous n'insisterons pas sur les essais généraux, mais seulement sur des essais particuliers comme :

— la mesure de la pénétrabilité : c'est-à-dire le poids à exercer pour transpercer un bouchon avec une aiguille de 40-8 environ (Limite maximale autorisée : 1.000 g).

— la fragmentation du caoutchouc, chiffrée d'après le pourcentage de particules détachées du bouchon après perforation avec une aiguille de 40-8. Le test se pratique pour chaque lot de fermeture sur 20 unités qui sont percées 5 fois chacune. On ne doit pas observer plus de 3 fragments après 5 piqûres.

— la vérification de l'auto-obturation du caoutchouc après un certain nombre de percements du bouchon à examiner soit par observation d'un suintement de gouttelettes (le récipient rempli à 1/2 d'eau étant retourné), soit en notant la fuite éventuelle d'une solution de bleu de méthylène, à partir du récipient bouché, dans un bac rempli d'eau claire.

— la perméabilité à la vapeur d'eau du bouchon appréciée par la prise de poids de flacons fermés au caoutchouc et contenant du chlorure de calcium anhydre.

— le résidu sec obtenu par évaporation puis dessiccation d'un extrait aqueux et à reflux des bouchons (tolérance 0,4 mg par cm²).

— le pH de l'autoclavat de bouchon dans de l'eau distillée, mesuré par titrimétrie acido-alcalimétrique en présence de bleu de bromothymol. Le nombre de ml de solution titrée consommée doit être inférieur à 3 pour 100 ± 10 cm² de caoutchouc.

b) Les Pharmacopées n'ont encore qu'occasionnellement mentionné les essais à pratiquer sur les bouchons de caoutchouc.

La Pharmacopée anglaise, dès 1953, leur consacre quelques lignes dans le chapitre réservé aux solutés injectables. Les recommandations qui se retrouvent dans l'édition de 1958 (11) portent sur :

— la nature du caoutchouc : il doit être de bonne qualité et vulcanisé à chaud.

— un nettoyage par ébullition dans l'eau à plusieurs reprises avant usage.

— un pré-traitement adéquat des bouchons destinés à rentrer en contact avec des bactériostatiques (traitement sans garantie !).

— l'utilisation d'une qualité appropriée de fermetures élastiques dans le cas d'un bouchon destiné au conditionnement de solutés huileux.

La Pharmacopée américaine dès l'édition U.S.P. XII (1942) (et les termes sont repris par les éditions suivantes) (106), évoque le problème du bouchage par le caoutchouc à la rubrique « récipients pour solutés injectables ». A ce sujet l'U.S.P. insiste sur l'importance de l'élasticité et de l'étanchéité des fermetures pour permettre le retrait fractionné des médicaments sans émousser l'aiguille de prélèvement et sans risquer la contamination de la drogue restante.

Le C.S.B., standard suédois, exige quant à lui que les bouchons soient en « caoutchouc naturel ou toute autre qualité correspondante ». Cette prescription exclut donc l'emploi des gommés synthétiques.

La question a été examinée à l'échelon international. L'O.M.S. en mars 1953 a chargé un Comité d'experts (comportant notamment le D^r WHITTET, de Londres, le D^r MILLER, de New York, le Professeur SELLES, de Madrid) d'étudier les problèmes posés par l'utilisation des bouchons de caoutchouc en Pharmacie. C'est ainsi que nous extrayons d'un rapport du D^r WHITTET (113) les quelques réflexions suivantes : « ... après plusieurs discussions avec le Professeur BERRY, qui a fait un travail considérable dans ce domaine, ainsi qu'avec des caoutchoutiers, je trouve qu'il est difficile de progresser en raison des variantes des caoutchoucs composés et de la répugnance des fabricants à apporter plus de soin au caoutchouc pharmaceutique, étant donné la faible part qu'il tient dans leurs intérêts ».

Nous pouvons aussi noter, extrait d'un rapport sur la qualité du caoutchouc médical présenté par le même auteur la remarque suivante : « il se peut que la meilleure méthode pour obtenir un caoutchouc de la qualité requise consiste à spécifier les propriétés physiques et chimiques auxquelles il doit répondre. On pourrait interdire ou limiter certaines substances entrant dans la composition du caoutchouc ». Le D^r WHITTET propose ainsi de limiter, entre autres, l'azote libérable, le pH de l'eau, la teneur en soufre libre, en cendres, le pourcentage de fragments de caoutchouc découpés par l'aiguille.

Pour sa part, le Professeur SELLES (93), indique à ce sujet : « les essais que j'ai pu faire en Espagne ne conduisent pas à des résultats constants et par conséquent manquent de valeur quantitative, les bouchons même n'offrant jamais la même composition ».

Le D^r MILLER (directeur de la Révision de la Pharmacopée des États-Unis d'Amérique) (66), écrit : « qu'en colla-

boration avec divers comités de fabricants de caoutchouc, plusieurs tests ont été proposés :

— des essais physiques : dureté, poids spécifique (qui d'après les caoutchoutiers reflètent les changements pouvant survenir dans la substance élastique).

— des essais chimiques nécessités par le fait reconnu que les bouchons de caoutchouc réagissent avec les solutions venant à leur contact. Ces tests sont effectués après épuisement des substances extractibles du caoutchouc par l'eau bouillante ou par une solution d'acide chlorhydrique N/10 à l'autoclave. Sur l'autoclavat on détermine l'extrait sec (par pesée du résidu d'évaporation d'une partie aliquote de solution), les matières réductrices (d'après le nombre de ml de MnO_4K N/10 consommés) et la teneur en zinc (dosé par la méthode à la dithizone).

Comme ses confrères, le Docteur MILLER conclut à la grande variation des résultats obtenus avec des échantillons provenant d'une même qualité de caoutchouc aussi bien définie que possible et il termine sur cette remarque plutôt pessimiste : « il est évident qu'aucun essai de cet ordre ne peut être inclus à l'U.S.P. XV ».

Ces quelques lignes illustrent assez clairement l'effort entrepris par la Pharmacopée Internationale dans la recherche d'une normalisation du caoutchouc pharmaceutique mais mettent aussi en exergue les nombreuses difficultés rencontrées. Nous empruntons à la correspondance de M. MAURINA, des laboratoires Parke-Davis (60), échangée avec M. BLANC, de l'O.M.S. (9), un extrait qui résume l'un des aspects les plus importants de cette question :

« Nous avons travaillé en collaboration avec d'autres laboratoires dans le but d'établir des normes pouvant figurer dans les organismes officiels. Bien qu'il se soit dégagé une grande majorité pour accepter les nombreux essais proposés, il n'en est pas moins sûr que nous ne savons pas si un test donné reflète le comportement futur des bouchons de caoutchouc avec les produits au contact desquels ils sont destinés à être employés. Le seul essai que nous considérons comme valable est le test de la compatibilité entre les bouchons et la préparation parentérale, mais évidemment ce type d'essai ne peut pas être adopté comme une méthode officielle ».

La Pharmacopée Internationale s'est beaucoup inspirée des termes de la British Pharmacopœia.

Le prochain formulaire des Hôpitaux militaires semble retenir (30) :

— des tests physiques (contrôle dimensionnel, contrôle de la dureté, de l'élasticité, essai de fragmentation et de la tenue thermique).

— et des tests chimiques empruntés essentiellement aux travaux de STEIGER et DOLDER, 1954 (99), complétés par des essais de compatibilité avec les substances médicamenteuses et d'une étude de l'absorption par les bouchons de produits antiseptiques et conservateurs.

Plusieurs projets de monographie, concernant les récipients et accessoires ont été successivement proposés pour la nouvelle édition du Codex français. Il semble qu'on se soit arrêté, en ce qui concerne les fermetures, au texte suivant qui cependant n'est pas encore adopté définitivement :

« Lorsqu'un récipient contenant une préparation injectable n'est pas susceptible de fournir lui-même, par fusion, sa propre fermeture, il est pourvu d'un bouchon constitué, par des matières plastiques ou des élastomères, qui permet d'obtenir avec ou sans joint de bouchage, une fermeture convenable destinée à empêcher la perte du contenu ou sa contamination.

Essai. — Les essais sont effectués sur des bouchons préalablement rincés à l'eau distillée bouillante.

1° *Étanchéité.* — Prenez 5 récipients remplis d'eau distillée, bouchez-les avec 5 bouchons à essayer. Stérilisez à 120° pendant 45 mn. Plongez entièrement les récipients bouchés dans une solution colorée, porter l'ensemble pendant une heure sous une cloche à vide. Assurez une dépression de 650 mm de mercure, puis revenez à la pression atmosphérique. Les bouchons et joints de bouchage, éventuellement renforcés par l'adjonction d'une capsule de fermeture, ne devront pas laisser pénétrer de solution colorée à l'intérieur du flacon.

2° *Substances pyrogènes* (1). — Dans un flacon de verre borosilicaté pour perfusion de 250 ml, introduisez deux bouchons à essayer et versez 125 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium exempt de pyrogènes. Obturez

(1) Cet essai concerne seulement les bouchons destinés aux flacons de gros volume, pour préparations injectables (250 ml et au-dessus).

le flacon avec les précautions prévues à l'essai de neutralité ci-dessus (renvoi au Codex) stérilisez à l'autoclave à 120° pendant 45 mn. Sur le soluté ainsi obtenu procédez à la recherche des substances pyrogènes comme il est indiqué (renvoi au Codex).

3° *Essai de turbidité* (1). — Préparez une gamme de flacons contenant 1 l. de suspension de kaolin passé au tamis module 22 à 0,04, 0,05, 0,10, 0,20 g pour un litre d'eau distillée stérile. Dans un flacon identique aux précédents et contenant la même quantité d'eau distillée stérile, placez deux bouchons à essayer et stérilisez à 120° pendant 30 mn. ; le trouble qui a pu prendre naissance dans ce flacon ne devra pas être plus intense que celui du flacon contenant la suspension à 0,05 p. 1.000 de kaolin ».

(1) Voir note page précédente.

Troisième Partie

Recherches personnelles

Les principales méthodes d'essai des bouchons de caoutchouc ont été rappelées dans les pages précédentes. Cette troisième partie sera divisée en deux chapitres :

— Le premier sera consacré à l'étude critique des méthodes d'essai proposées par les auteurs ou par les Comités officiels. Nous tenterons aussi de dégager ce qui doit être retenu des travaux publiés et les buts pratiques à quoi visent ces essais.

Ainsi serons-nous à même de justifier le protocole d'essai que nous proposerons à titre provisoire.

Nous y distinguerons l'essai standard, auquel toutes les livraisons devront satisfaire, et les recherches particulières en liaison avec l'utilisation des fermetures élastiques. A cette occasion nous prendrons comme exemple les essais relatifs au comportement des bouchons de caoutchouc vis-à-vis de divers conservateurs.

— Dans le second chapitre nous exposerons les résultats obtenus en expérimentant le protocole proposé sur un certain nombre d'échantillons de bouchons pharmaceutiques, et les résultats seront donnés sous forme de tableaux suivis de quelques commentaires.

Il nous sera alors permis de rectifier les normes de l'essai général proposé. Nous discuterons aussi des résultats des essais spéciaux.

CHAPITRE I

Recherches pour établir un protocole d'essai

1° Etude critique des méthodes proposées par les auteurs ou les Organismes officiels.

1° On remarque d'abord que l'essai des fermetures de caoutchouc pharmaceutiques a pu largement s'inspirer des *méthodes d'appréciation des élastomères industriels* de diverses natures et destinés à des usages très variés, par exemple lorsqu'il s'agit (89) des propriétés dissolvantes du caoutchouc ou, à l'inverse, de la solubilité des constituants du caoutchouc dans les solvants. Mais, contrairement aux normes industrielles américaines A S T M D 1239-55 et A S T M D 543-56 T qui par exemple, pour éprouver la solubilité, soumettent les élastomères à l'action d'une très grande variété de solvants, eaux, acides, alcalins de différentes concentrations ; solvants organiques, huile minérale, huiles grasses, etc... ou même aux essais de solubilité de la British Plastic Federation qui, pour les plastiques à usage alimentaire, s'en tient à quelques solvants, les essais du caoutchouc de fermetures pharmaceutiques se limitent à un petit nombre de solvants communs, comme l'eau, des acides faibles... mais à différentes températures, et aussi divers liquides médicamenteux.

Il s'agit à la fois -- d'apprécier la solubilité des solvants (ou des substances médicamenteuses) dans le caoutchouc (c'est ainsi que LETTERON (53) détermine la solubilité de l'huile après immersion du caoutchouc dans l'huile par augmentation du poids du bouchon ; d'autres, la solubilité de corps volatils ou d'antiseptiques par la différence entre la concentration initiale et la concentration finale après immersion du bouchon) — et d'évaluer la quantité de substance cédée par le caoutchouc au solvant,

L'identification des substances dissoutes est une opération qui revêt la plus grande importance quand il s'agit de l'essai du caoutchouc de bouchage médicamenteux : l'existence de substances toxiques (tels que le plomb ou l'arsenic), la présence en quantité excessive de telles autres substances fait conclure au rejet de tout le lot.

De même l'essai de perméabilité est une adaptation des essais industriels aux essais pharmaceutiques : en vérité les essais de perméabilité appliqués aux élastomères et aux plastiques, utilisent différentes méthodes dont les résultats s'expriment en unités difficilement comparables. Mais, généralement la mesure nécessite des appareils spéciaux, alors que la perméabilité peut être appréciée plus simplement, quand il s'agit de vapeur d'eau, en plaçant dans le récipient qui sera bouché à l'aide de la fermeture en essai, une substance desséchante (chlorure de calcium anhydre, silicagel). On pèse dès la fermeture, puis après séjour prolongé dans une atmosphère humide : il est dès lors facile de calculer l'humidité absorbée à travers le bouchon.

De même encore, le caoutchouc est sensible au vieillissement, c'est-à-dire qu'il s'altère au cours du temps, devient plus cassant et moins résistant aux facteurs physiques et chimiques. Mais, le contrôle de la résistance au vieillissement ne peut se faire en pratique qu'en exagérant l'intensité des facteurs qui provoquent l'altération dans le temps. La technologie utilise des appareils qui assurent la répétition automatique de cycles fréquemment renouvelés ; au cours de chaque cycle le produit à essayer est soumis pendant un temps déterminé à l'action d'une certaine température ou bien à celle de rayonnements ultra-violets, etc... ; les altérations des articles de caoutchouc sont ainsi accélérées. Là encore, il ne faut pas oublier que les substances médicamenteuses (ou leur véhicule) peuvent être des facteurs d'altération du caoutchouc et que c'est en la présence des médicaments eux-mêmes que le vieillissement des bouchons de caoutchouc doit être étudié.

Cependant, la nature même des usages des bouchons de caoutchouc, destinés aux injectables, ou plus généralement au conditionnement de médicaments, nécessite la mise en jeu d'essais spéciaux.

Par exemple, le comportement de la fermeture sous l'aiguille qui la traverse : nous avons vu, dans l'exposé des travaux de PORTNER (83), ce qu'était le phénomène du « coring » et aussi comment on pouvait en apprécier l'importance et comment on pouvait le limiter. Là comme ailleurs, la mesure ne peut être que conventionnelle et

les normes qui sont données n'ont de valeur que si elles sont déterminées dans des conditions rigoureusement définies.

L'auto-obturation est une autre qualité spécialement importante, en particulier quand il s'agit d'une fermeture de flacon multidoses, c'est-à-dire qui ne sera utilisé que par fraction et avec un certain délai, au cours duquel une mauvaise auto-obturation pourrait favoriser une contamination.

Enfin, parmi les essais spéciaux aux bouchons de caoutchouc pour médicaments, figurent les contrôles toxicologiques des fermetures par la détermination des éléments toxiques cédés au milieu qui les baigne. Les auteurs s'accordent pour refuser des bouchons qui céderaient plomb ou arsenic. Mais, des essais toxicologiques ne devraient-ils pas être effectués sur les médicaments eux-mêmes dans le cas où le contact avec le bouchon et ses composants serait susceptible d'élever la toxicité du médicament ?

Une question dont les auteurs ne semblent pas s'être directement souciés est la perte possible d'activité pharmacodynamique du médicament à la suite de son altération due à une faille dans le service du bouchon. Le plus souvent, jusqu'ici, on s'est occupé plutôt de l'essai du bouchon que de son effet néfaste sur le médicament, mais dans certains cas particuliers, c'est au contrôle analytique ou pharmacodynamique du produit qu'il faudrait en venir (par exemple, lorsqu'il s'agira d'un soluté d'acide ascorbique, ou d'un soluté d'insuline).

Ce serait un travail très long et fastidieux que d'étudier d'une façon systématique le comportement des médicaments en présence des adjuvants qui entrent dans la composition de l'élastomère manufacturé, mais ce travail permettrait peut-être d'organiser plus rationnellement la fabrication de caoutchouc pour bouchage pharmaceutique et faciliterait le choix en fonction de la nature des médicaments à conditionner.

2° Nous ne sommes malheureusement pas encore à même de prévoir et notre choix se limite à *un contrôle sommaire de la valeur technique des lots* de bouchons qui nous sont livrés.

a) Il est à peine besoin d'insister sur le caractère imprécis de la plupart des tests. Tant que demeure mystérieuse la composition d'un caoutchouc manufacturé, quelle que soit la raison d'être des critères, la pertinence de leur choix, les méthodes d'essai ne peuvent être que très

conventionnelles et l'interprétation de leurs résultats difficile.

b) L'essai ne pourra être qu'une sorte de screening. Nous partageons l'avis du Professeur M. GUILLOT (34) que tout essai, valable pour n'importe quel bouchon de caoutchouc destiné à tous usages pharmaceutiques, demeure encore illusoire et qu'il ne serait par conséquent pas souhaitable de proposer une méthode de sélection des fermetures élastiques basée seulement sur un certain essai défini de compatibilité. Elle risquerait par incompatibilité particulière d'éliminer des bouchons qui présenteraient par ailleurs de bonnes qualités d'obturation.

Les critères auxquels on soumettra les bouchons seront simples, sensibles, reproductibles. Ce seront des tests spécialement choisis pour mettre en évidence les défauts les plus marquants et les plus préjudiciables, c'est-à-dire des tests qui répondront aux éventualités signalées précédemment, dans lesquelles le caoutchouc peut nuire au médicament par ses apports, son absorption ou sa perméabilité. Ces tests donneront l'assurance que dans toutes conditions le bouchon remplira *relativement bien* ses fonctions. C'est dire que si le test est chiffré, la tolérance sera large ou si l'on veut, les essais limites seront exactement codifiés dans leurs échantillonnages comme dans leurs protocoles, mais libéraux dans leurs appréciations.

Ce screening très général qui permettra un choix grossier, sera complété par des tests particuliers, adaptés à l'emploi auquel on destine ces bouchons. Tantôt il suffira d'être plus strict sur tel ou tel critère, par exemple le test d'imperméabilité à la vapeur d'eau ou aux gaz qui revêt une importance particulière quand il s'agit de conserver des produits secs et hygroscopiques (poudres, lyophilisats, etc...) ou bien des produits qui sont altérés par l'oxygène de l'air.

S'il s'agit de solutés huileux, l'essai d'absorption de l'huile offrira un intérêt particulier.

Si le médicament doit être utilisé en plusieurs fois, nécessitant plusieurs percées du bouchon par l'aiguille, d'une part, la valeur de l'auto-obturation, d'autre part, les propriétés absorbantes du caoutchouc vis-à-vis du conservateur attireront spécialement l'attention.

Enfin, si le bouchon est destiné à des tubes pour cultures bactériennes ou virales, il est évident qu'on veillera avec un soin très particulier à écarter les fermetures qui risqueraient de céder des corps à propriétés antibiotiques.

3° Au risque de répétitions déjà trop nombreuses, voici comment on peut soumettre à discussion les procédés d'essai qui nous ont été proposés :

a) Choix de l'échantillon. — Le choix de l'échantillon est fait au hasard sur une livraison. Mais, la préparation de l'échantillon offre des difficultés parce que les lots de fabrication ne sont jamais très importants et une même livraison, si elle est quelque peu copieuse, risque d'être constituée de plusieurs fabrications différentes.

b) Nettoyage de la prise d'essai. — Avant l'essai, l'échantillon doit être soumis à un traitement préliminaire. En effet, de même qu'avant de les employer, on doit faire précéder la mise en train de l'essai d'un nettoyage indispensable sur l'importance duquel les auteurs ne sont d'ailleurs pas d'accord.

Certains comme CHRISTIANSEN (17), RUOSS (91), STEIGER et DOLDER (99) recommandent un lavage par ébullition plus ou moins prolongée, voire répétée dans l'eau distillée. D'autres comme ARNBORGER (3) préconisent un lavage et un brossage dans une eau faiblement alcaline. D'autres enfin, comme DAL BROLLO et coll. (21), CARVALHO (15) optent pour un lavage des bouchons dans une eau additionnée d'une faible quantité de détergents cationiques ou de glycérides sulfonés « soigneusement choisis ».

Nous pensons pour notre part que le lavage est une opération nécessaire pour éliminer les impuretés accumulées par la manutention des bouchons et surtout pour se débarrasser des « efflorescences », c'est-à-dire des constituants du caoutchouc qui ont pu migrer à la surface lors de la vulcanisation.

Mais, un lavage opéré avec des moyens énergiques (68) risquerait de modifier les caractères mécaniques et physiques du caoutchouc. De même, une ébullition trop prolongée, l'emploi de détergent difficile ensuite à éliminer, nous paraissent des traitements préliminaires dangereux.

D'accord avec certains caoutchoutiers (12), il nous semble que le lavage préalable à l'essai doit simplement consister en une ébullition des bouchons pendant 10 à 15 minutes dans l'eau distillée suivie d'un rinçage à l'eau bi-distillée.

Les bouchons ainsi nettoyés sont prêts pour les essais.

c) Les examens portent soit sur le bouchon lui-même, soit sur des produits d'extraction. — En effet, tandis que

ces échantillons préparés sont directement soumis aux essais mécaniques et physiques, les examens chimiques (destinés surtout à préciser quelles substances le bouchon est capable de céder au médicament lors de l'emploi) et les examens biologiques devront porter non sur le bouchon mais sur l'extractif, c'est-à-dire le produit d'épuisement, à froid, à chaud, à l'autoclave généralement, du bouchon par un solvant qui peut être l'eau distillée, l'eau additionnée de divers ingrédients ou des solvants organiques.

Mais avant que de discuter de la nature du solvant et des conditions de l'extraction, se pose la question des modalités selon lesquelles le caoutchouc doit être soumis au solvant. De même, il s'agit de s'entendre sur la base que l'on choisira pour présenter les résultats des essais quantitatifs effectués sur le liquide d'extraction.

L'extraction des substances labiles incluses dans la masse est d'autant plus complète que la masse est plus divisée, c'est-à-dire offre plus de surface. MORRISEY-HARTOP (72) et CARVALHO (15) opèrent sur un nombre de fermetures entières, variable selon leur diamètre exprimé en millimètres. D'autres expriment leurs résultats par rapport à une masse de 5 grammes découpée en fragments (3). STEIGER et DOLDER (99) insistent sur l'homogénéité nécessaire des fragments et RUOSS (91) fait intervenir la notion de surface : il découpe 5 grammes de caoutchouc pour obtenir un échantillon de 35 cm² environ.

A notre avis, la primauté doit être donnée à la surface. L'aire d'un bouchon est le facteur le plus étroitement lié à son comportement, encore que, en pratique, une partie seulement de la surface soit en contact avec le médicament ou avec l'atmosphère. Mais, comme le dit MILLER (67), il n'est pas facile d'évaluer une surface de fermeture élastique aux formes souvent tourmentées.

Nous proposerons plus loin un protocole conventionnel.

L'essai chimique, comme l'essai biologique, porte sur le liquide extractif. Si la nature du liquide est variable avec les auteurs (eau distillée, solutions alcaline ou acide, alcool, etc...), par contre tous utilisent le même mode d'extraction : autoclavage à 120°C pendant 30 minutes. C'est le liquide (plus ou moins opalescent et parfois trouble) qui servira aux essais.

2° Tentative d'établissement d'un protocole d'essai.

Nous nous sommes efforcé après avoir consulté les travaux des auteurs, et les avoir expérimentés, de mettre sur pied un protocole d'essai comportant des tests physiques, physico-chimiques, chimiques et biologiques. Ce protocole permettrait d'éliminer les lots présentant des défauts incompatibles avec les usages pharmaceutiques auxquels ils sont destinés. Les normes que nous avons retenues demeurent conventionnelles et n'ont de valeur que si les protocoles d'examen sont rigoureusement suivis.

Ces essais de triage peuvent être complétés (ou doivent être complétés) d'essais de compatibilité particulière vis-à-vis des produits médicamenteux qui seront en contact avec le caoutchouc, mais on conçoit que la variété de ces produits ne permet pas de développer ici ces protocoles particuliers et on se limitera à citer quelques principes de techniques concernant l'interaction conservateur-bouchon, tels que nous avons pu les mettre en œuvre.

A. — *Choix de l'échantillon et nettoyage* : quelques bouchons sont pris au hasard dans le lot à étudier et soumis à une simple ébullition de 15 minutes dans l'eau distillée, puis séchés.

B. — *Essais mécaniques et physiques.*

Nous avons volontairement écarté de notre étude des mesures de dureté (en degrés Shore), de plasticité (en unités Mooney), des évaluations d'élasticité ou de déformation au vide, techniques qui relèvent toutes du caoutchoutier (laboratoire de contrôle) et qui sont par ailleurs largement exposées dans la littérature spécialisée.

Nous avons, par contre, retenu 3 tests particulièrement adaptés à la vérification de la qualité du bouchon pharmaceutique : l'effet emporte-pièce, le pouvoir auto-obturant, l'imperméabilité aux gaz et vapeurs.

a) *Effet emporte-pièce* : l'effet emporte-pièce s'évalue sur un bouchon obturant un flacon à moitié rempli d'eau claire et perforé 10 fois avec une aiguille hypodermique 40-8 à biseau simple. Chaque piqûre se fait perpendiculairement à la surface du bouchon en 12 secondes, puis est suivie d'un rinçage du canal de l'aiguille avec un ml d'eau provenant d'une seringue adaptée à cette aiguille. A raison de 10 bouchons par lot de fermetures à tester,

100 piqûres ne doivent pas produire plus de 50 particules de caoutchouc.

La valeur intrinsèque de ce test demeure discutable, mais, précise dans ses modalités, la technique est valable, reproductible et comparable. Le taux limite toléré se situe entre la valeur maximale en cours aux U.S.A. (40 %) et la spécification proposée par la B.S.I. (60 %), mais il doit obligatoirement correspondre à une technique bien définie sous peine de constater des variations importantes dans les résultats.

On peut aussi évaluer la pénétrabilité des bouchons, c'est-à-dire la force nécessaire pour transpercer une fermeture élastique avec une aiguille 40-8 par exemple, la limite autorisée pouvant être de 1.500 g. Cette détermination est intéressante pour mesurer la rigidité ou l'épaisseur de la zone du bouchon de caoutchouc qui sera perforée lors de l'usage (solutés injectables).

b) *Le pouvoir auto-obturant* : l'appréciation du pouvoir auto-obturant d'un bouchon de caoutchouc, après piqûres, complète l'essai précédent. Il est, en effet, nécessaire que le retrait fractionné de solution multidose puisse s'opérer sans risque de contamination du médicament ainsi prélevé successivement. Un flacon d'ouverture normalisée correspondante au bouchon à tester, est à moitié rempli d'eau et l'on perfore la fermeture à 10 reprises avec une aiguille 40-8. Le flacon étant retourné, on ne tolère la sortie que d'une seule goutte, cet essai étant répété sur 5 bouchons par lot examiné.

Pour ce test, nous avons fait nôtre l'exigence formulée par la B.S.I. 3263 tant elle paraît traduire une qualité fondamentale indispensable du caoutchouc dans le conditionnement pharmaceutique.

c) *L'imperméabilité aux gaz et vapeurs* : L'imperméabilité à la vapeur d'eau s'apprécie par la prise de poids de 1 gramme de chlorure de calcium anhydre exactement pesé dans une petite nacelle en verre introduite dans un flacon en verre, de dimension adéquate, bouché à l'aide de la fermeture essayée. L'éprouvette est placée 10 jours à 37°C dans une enceinte saturée d'humidité et l'on évalue l'imperméabilité du bouchage de la nacelle d'après l'augmentation du poids.

L'opération effectuée avec 10 unités, par lot de bouchons testés, ne doit pas déceler une prise de poids moyenne du produit hygroscopique supérieure à 10 mg (10 mg sur chaque unité),

En l'absence de données comparatives (la norme B.S.I. numéro 3263 n'indique pas de spécification pour cet essai), la tolérance d'humidité que nous proposons correspond à 1 % (10 mg pour 1 g de chlorure de calcium anhydre), traduisant ainsi une étanchéité du bouchon à 99 % dans des conditions particulièrement défavorables et prolongées d'expérimentation. On peut penser que ces chiffres, parfaitement accessibles, répondent à l'imperméabilité que l'on est en droit d'attendre d'une fermeture élastique dans le conditionnement pharmaceutique.

Précise, facile à mettre en œuvre, la technique nous paraît moins délicate dans sa réalisation que l'adaptation de la méthode de Karl FISCHER, suggérée par les Américains.

C. — *Essais sur les liquides d'extraction.*

L'extraction se fait sur les bouchons fractionnés placés au contact d'un volume déterminé d'eau distillée. La découpe à l'emporte-pièce du bouchon permet le calcul rapide de la surface et écarte l'objection de la difficulté d'évaluation de la surface d'une forme tourmentée (MILLER). Ainsi, peut-on conserver l'expression des résultats par unité de surface, expression conforme aux relations de contact entre le caoutchouc et l'eau distillée lors de l'extraction. Mais, on peut aussi exprimer les résultats par rapport au poids du bouchon.

On prépare l'échantillon comme suit : on découpe à l'emporte-pièce des parallélépipèdes de $1 \times 1 \times 2$ mm, chaque fragment représentant 16 mm². Chaque essai porte sur 5 grammes de fragments, il est alors possible connaissant la surface représentée par 5 grammes de caoutchouc d'exprimer tous les résultats analytiques rapportés au poids et à la surface de l'échantillon examiné.

Chaque lot de 5 grammes est placé dans une fiole d'Erlenmeyer de 300 ml et additionné de 200 ml d'eau distillée fraîchement préparée. Une fiole d'Erlenmeyer renfermant 200 ml. d'eau distillé identique sert de témoin. Ces deux fioles sont obturées d'un tampon de coton et recouvertes d'une coiffe et soumises à l'autoclave à 120° C pendant 30 minutes.

a) *Caractères organoleptiques* : il est important de sentir, de goûter le liquide d'autoclavage et d'en apprécier l'aspect.

L'expérience prouve que les qualités les plus pures du caoutchouc sont inodores et possèdent tout au plus

une saveur un peu fade ou écœurante rappelant celle de la levure. En réalité, on peut tolérer une légère odeur de fumée, mais la saveur ne doit être ni astringente ni amère.

L'autoclavat doit être incolore. Mais, il n'est que très rarement limpide et les auteurs s'accordent pour tolérer une « faible opalescence ». Pour définir cette tolérance, nous dirons que le trouble maximum ne doit pas excéder celui d'une suspension aqueuse de kaolin à 50 mg par litre (soit approximativement une valeur néphélométrique de 10 u. Verne) mesurée au Spectral junior Jouan (dispositif spécial pour néphélométrie). Cette limite correspond sensiblement à la limite des sulfates autorisée par la Pharmacopée Internationale (basée sur l'opacité de sulfate de baryum). Il est entendu que les chiffres donnés correspondent à l'autoclavat préparé dans les conditions ci-dessus, c'est-à-dire 5 grammes de bouchon fragmenté et 200 ml d'eau distillée.

b) *Essais physico-chimiques et chimiques* : les résultats sont généralement exprimés par rapport à un volume de 200 ml d'autoclavat correspondant à 5 grammes de caoutchouc et sensiblement à $100 \text{ cm}^2 (\pm 10 \text{ cm}^2)$ de caoutchouc.

Mesure de la réaction du milieu. — On peut avoir recours soit à la détermination titrimétrique, soit à l'évaluation de la concentration ionique.

1° Le pH du liquide est mesuré par voie électrométrique immédiatement après refroidissement de l'autoclavat. On compare avec le résultat donné par le témoin, constitué par l'eau distillée.

2° Le titrage chimique se fait sur une partie aliquote de l'autoclavat en présence de bleu de bromothymol par une solution 0,01 N de NaOH ou d'acide chlorhydrique.

Pratiquement, nous utilisons les deux tests, mais il est évident que la détermination du pH n'est pas à elle seule entièrement satisfaisante. Nous avons vu que la différence entre le témoin (eau distillée) et le sujet (autoclavat du bouchon) pouvait être très variable et que les auteurs ne s'accordent guère sur les maxima des différences tolérées, puisque ce maximum va de quelques dixièmes d'unité à plusieurs unités. STEIGER et DOLDER tolèrent une différence de 2 unités. C'est ce chiffre que l'expérience nous a fait retenir. Mais, nous n'en sommes pas satisfaits, car le pH de l'eau distillée témoin étant de 6, la marge tolérée pour l'autoclavat s'étend de $6 (\pm 2)$,

c'est-à-dire de 4 à 8. De tels écarts de pH peuvent être nuisibles à la stabilité de nombreux médicaments.

Il semble pratiquement plus satisfaisant d'utiliser le test titrimétrique sur une partie aliquote de l'autoclavat (25 ml). Dans ces conditions, la neutralisation, en présence de bleu de bromothymol, ne doit pas exiger un volume de solution 0,01 N, soude ou acide chlorhydrique, supérieur à 3 ml pour 100 (± 10) cm² de caoutchouc, c'est-à-dire 200 ml d'autoclavat. On remarquera que cette limite, qui est celle de la B.S.I., se trouve être aussi la limite d'alcalinité du verre pour récipients à injectables dans l'essai du Codex 1949 (1,5 ml de SO₄H₂ 0,01 N pour 100 ml d'eau).

Résidu sec. — On évapore à siccité dans un becher taré, 20 ml d'autoclavat, d'abord au bain-marie bouillant, puis à l'étuve à 105°C jusqu'à poids constant. On pèse après refroidissement dans un exsiccateur. On tient compte éventuellement du résidu sec d'un même volume d'eau distillée soumise au même traitement.

Rapporté à 200 ml d'autoclavat ou 100 cm² (± 10) de caoutchouc, le résidu sec ainsi calculé doit être inférieur à 10 mg.

On doit remarquer que le chiffre que nous avons retenu est celui de Ruoss (91). Il se trouve identique à la limite tolérée par le Codex pour les matières cédées par le verre des ampoules pour solutés injectables (0,005 g pour 100 ml d'eau distillée).

Par rapport aux limites de résidu sec données par les auteurs, il est d'une sévérité moyenne (CHRISTIANSEN (17) exige un maximum de 2 mg pour 100 cm² de bouchon — et la B.S.I. 40 mg).

Matières réductrices. — On introduit dans une fiole d'Erlenmeyer rigoureusement propre de 100 ml, 20 ml d'autoclavat et 20 ml de MnO₄K 0,01 N. Le mélange est agité mécaniquement à température ordinaire pendant 15 minutes, abandonné 5 minutes au repos et additionné de 0,100 g d'iodure de potassium et 2 ml d'acide chlorhydrique officinal dilué au dixième. L'excès de MnO₄K libre de l'iode que l'on titre par le thiosulfate de sodium 0,01 N en s'aidant d'empois d'amidon.

Compte tenu du volume de MnO₄K 0,01 N détruit par le témoin la consommation de MnO₄K 0,01 N, pour 100 cm² (± 10) de caoutchouc doit être inférieure à 15 ml.

La plupart des auteurs s'en tiennent à la méthode manganométrique pour déterminer un indice de pouvoir réducteur. La limite que nous avons retenue semble un peu plus

rigoureuse que celle de MORRISSEY et HARTOP (72) et sensiblement identique à celle de STEIGER et DOLDER (99).

Détermination de l'azote ammoniacal. — Cette détermination a pour but de fixer une limite à divers produits accélérateurs ou anti-oxydants et à leur passage dans l'autoclavat. La technique proposée est grossière, il s'agit de déplacer l'ammoniaque en milieu fortement alcalin, ce qui provoque une libération d'ammoniaque non seulement à partir de sels ammoniacaux mais de fractions aminées et ne peut donc fournir qu'une sorte d'indice.

Voici d'ailleurs la technique que nous avons suivie : 10 ml d'autoclavat sont traités par 1 ml de réactif alcalin :

carbonate de sodium cristallisé 10 H ₂ O	10 g
— soude	10 g
— eau distillée Q. S. pour	100 ml

On laisse en contact 12 heures à l'abri de la lumière, filtre et traite 10 cm³ de liquide limpide par 0,5 ml de réactif de Nessler (formule indiquée par le Codex 1949 page 1.105). On compare après 5 minutes au colorimètre la coloration obtenue est celle que donneraient 10 ml d'une solution témoin (résultant de la dilution extemporanée à 1/100 d'une solution de chlorure d'ammonium à 3,82 g par litre) et correspondant à 10 mg d'azote ammoniacal par litre. On ne doit pas trouver plus de 0,2 mg d'ammoniaque pour 100 cm² de caoutchouc.

Le chiffre limite que nous avons retenu, 200 mcg pour 100 cm², est plus sévère que celui de SOOS et BERGER (97) : 340 mcg pour 100 cm². Cependant la limite d'ammoniaque d'une eau distillée pour préparation injectable est, selon l'U.S.P. XVI (lorsque le volume à injecter est supérieur à 30 ml), de 300 mcg par litre. La limite que nous proposons (pour l'autoclavat) correspond à 1.000 mcg par litre.

Recherche et dosage des chlorures. — La recherche des chlorures qui serait indispensable dans le cas d'élastomères chlorés (chlorure de polyvinyle) susceptibles de céder du chlore, peut, dans le cas du caoutchouc, si elle est positive, attirer l'attention sur la présence de certains adjuvants.

Si cette recherche (par le nitrate d'argent en milieu nitrique) est positive, le dosage peut se faire par la méthode de Mohr en milieu neutre ou la méthode de Charpentier-Volhard en milieu nitrique.

En principe on ne doit pas trouver plus de 10 mg de chlorures (évalués en chlore) pour 100 cm² de caoutchouc.

Recherche de l'arsenic. — On ne saurait tolérer la présence d'arsenic (impureté possible de l'oxyde de zinc).

La recherche de l'arsenic se fait sur le liquide d'autoclavage : 20 ml sont d'abord réduits à 5 ml par évaporation au bain-marie, on ajoute 5 ml de réactif de BOUGAULT (solution chlorhydrique d'hypophosphite de sodium) et chauffe 30 minutes au bain-marie bouillant. Le liquide ne doit pas présenter de coloration.

Métaux. — Parmi les métaux, certains comme le plomb, l'antimoine, le cadmium doivent être rigoureusement interdits. Au contraire le zinc peut être toléré, mais sa présence dans l'autoclavat ne doit pas excéder certaines limites. Aussi la recherche du zinc se double-t-elle d'un dosage, tandis qu'une recherche seulement est suffisante pour éliminer les bouchons qui céderaient même des traces des autres métaux cités.

— *Recherche des métaux nocifs.*

50 ml d'autoclavat, additionnés de 2 ml d'acide chlorhydrique et portés à 70° C sont soumis à un courant d'hydrogène sulfuré. On ne doit noter ni coloration, jaune orangée ou brune, ni précipité de sulfures.

— *Recherche et dosage du zinc.*

La mise en évidence du zinc peut se faire, en l'absence de métaux à sulfures insolubles en milieu acide fort, par la précipitation en milieu acétique de son sulfure blanc.

Catalyseur, modificateur d'élasticité, pigment, le zinc, sous forme d'oxyde de zinc, est présent dans la composition de la plupart des mélanges élastiques. Aussi n'est-il pas étonnant de rencontrer ce métal dans la plupart des autoclavats. Mais s'il est impossible de le proscrire totalement, on doit limiter sa teneur en raison de l'effet irritant observé lors de l'injection intra-veineuse de solution anesthésique locale, type procaine-adrénaline, quand elle renferme de petites quantités de zinc.

En l'absence d'autres métaux interférents, ou après séparation classique, le dosage du zinc peut se faire par complexométrie à l'aide d'une solution chloroformique de dithizone préalablement titrée sur une solution zincique standard selon la technique d'Evers et Smith (27) :

— 20 ml d'autoclavat sont évaporés avec précaution, puis le résidu est calciné et repris par 5 ml d'acide chlorhydrique dilué à 1/5. La liqueur acide est neutralisée par l'ammoniaque à 10 %, puis additionnée de 6 ml de solution alcaline de citrate d'ammoniaque (cette solution se

compose de solution de sulfate d'ammoniaque à 10 % 100 ml ; ammoniaque diluée 25 ml ; eau exempte de zinc 175 ml).

— on ajoute 6 ml d'alcool absolu et 0,100 g de résorcinol.

— verser alors goutte à goutte d'une burette un excès de solution chloroformique de dithizone (0,050 g pour 100 p/v) titrée préalablement sur le soluté zincique standard jusqu'à coloration violacée du milieu (le soluté zincique standard est préparé avec 0,440 g de sulfate de zinc à 7 molécules d'eau, dissous dans 1.000 ml d'eau exempte de zinc. 1 ml de ce soluté correspond à 0,1 mg de zinc.

— d'une autre burette (graduée au 1/20), faire couler une quantité suffisante de la solution zincique titrée pour faire virer au rouge la teinte du liquide. On agite, puis on laisse séparer la couche chloroformique que l'on soutire. On « purifie » la phase aqueuse par addition d'un mélange alcool-chloroforme, dont on se débarrasse après agitation, puis on achève le dosage sur le soluté aqueux zincique, additionné de 5 ml de chloroforme, par titration à l'aide de la solution de dithizone, jusqu'à l'apparition d'une teinte violacée sur le fond émulsionné rose.

Il est préférable après chaque addition de 0,2 ml de dithizone, de séparer la couche chloroformique rose, d'ajouter à nouveau 3 ml de chloroforme et de continuer ainsi jusqu'à coloration pourpre de la couche inférieure.

Connaissant la correspondance entre la solution zincique standard et la dithizone titrée (nous avons trouvé 1 ml de solution zincique correspondant à 1,72 ml de solution de dithizone), il suffit de convertir tous les résultats en ml de dithizone et on obtient la quantité de diphénylthiocarbazone utilisée pour complexer le zinc présent dans 20 ml d'autoclavat. Ce chiffre (en ml) multiplié par l'équivalence en mcg. de zinc pour 1 ml de dithizone titrée, donne directement la valeur recherchée.

Interprétation des résultats : les chiffres publiés par les auteurs restent très élevés. Par exemple REZNEK (87) trouve quelque 4 ou 5 mg de zinc pour 100 cm² de bouchon, mais il opère « l'extraction » dans des conditions particulières : séjour prolongé à 70° C, à pH 1-2, et il s'agit de contact entre un liquide acide et des bandes de caoutchouc. ARNBORGER (3) trouve des résultats si élevés qu'il propose comme limite au « lâchage du zinc » une valeur de 7 mg pour 100 cm² de caoutchouc. Pour nous qui avons trouvé des résultats de l'ordre de 300 à 400 mcg pour 100 cm² de caoutchouc, pour les meilleurs échantillons il est vrai, nous pensons que l'on peut admettre une

décharge zincique allant jusqu'à 1 mg pour 100 cm² de bouchon.

D. — *Essai de vieillissement accéléré.*

Cet essai a pour objet de prévoir la durée d'efficacité d'une fermeture élastique. Cette durée devrait être, comme il a déjà été dit, au moins aussi longue que celle du médicament dont elle contribue au conditionnement.

Le protocole de l'essai, qui dure 7 jours, est le suivant : — on prélève dans une livraison 15 bouchons que l'on répartit en 3 lots.

— 5 sont conservés à température du laboratoire et à l'abri de la lumière.

— 5 sont placés à 70° C dans une étuve bien ventilée et soumis 30 minutes par jour à une irradiation ultra-violette.

— 5 sont introduits dans le freezer d'un réfrigérateur (0° C).

Après ces traitements on ne doit noter par rapport aux témoins aucune différence notable de l'aspect (changement de couleur, craquelure, poissage) et dans les propriétés mécaniques (élasticité, plasticité), physiques ou chimiques essentielles du bouchon.

E. — *Essais biologiques.*

Nous limitons ces essais à la recherche des substances hyperthermisantes cessibles par le caoutchouc à un liquide en contact avec lui et destiné à être injecté.

La prise d'essai : 5 bouchons type « plasma » (de surface totale 38 à 41 cm² environ) ou 5 bouchons type antibiotiques (surface totale de l'ordre de 42 à 45 cm²) d'abord rincés à l'eau distillée stérile, sont placés dans une fiole d'Erlenmeyer à col large pouvant être surmonté d'un réfrigérant à reflux et immergés dans 100 ml d'eau distillée apyrogène. On porte à l'ébullition pendant une heure et après refroidissement le liquide est recueilli et filtré stérilement puis enfin additionné de chlorure de sodium pour le rendre isotonique. On l'injecte alors par voie intraveineuse aux lapins à la dose de 10 ml par kg selon la technique du Codex 1949.

Le liquide doit être apyrogène.

ESSAIS ET NORMES PROPOSÉS POUR LES BOUCHONS
DE CAOUTCHOUC A USAGE PHARMACEUTIQUE

(Flacons pour préparations à usage parentéral).

TESTS

(effectués selon les techniques
décrites dans le texte)

NORMES PROPOSÉES

Mécaniques et physiques (sur le
bouchon entier)

Imperméabilité	Prise de poids inférieure à 10 mg
Auto-obturation	Après 10 piqûres le suintement ne devra pas dépasser 1 goutte
Fragmentation	Inférieure à 50 particules pour 100 piqûres

*Organoleptiques, physico-chimiques
et chimiques* (sur le liquide
d'autoclavage).

Caractères organoleptiques :

odeur	Au plus : légère de fumée
saveur	Ni âpre, ni amère
aspect	Liquide opalescent, la turbidité ma- xima ne dépassera pas 10 unités Verne
pH	Variations maximum ± 2 unités par rapport au témoin
Résidu sec	Inférieur à 10 mg pour 100 cm ²
Chlorures	Inférieurs à 10 mg pour 100 cm ²
Matières réductrices	Inférieures à 15 ml de MnO ₄ K 0,01 N pour 100 cm ²
Azote ammoniacal	Inférieur à 200 mcg pour 100 cm ²
Métaux lourds	Rien par H ₂ S en milieu chlorhydri- que
Arsenic	Absence
Zinc	Moins de 500 mcg pour 100 cm ²

Caractères biologiques :

recherche des pyrogènes .. Négative

Résistance au vieillissement accé-
léré

Pas de modification aux caractères
ci-dessus.

Recherches particulières : con-
servateurs autorisés (après 6
mois à 20°C)

Absorption maxima de 50 %

F. — *Recherches sur l'absorption des substances par le caoutchouc. — Essai concernant les conservateurs.*

Nous décrivons ici les recherches que nous avons effectuées sur la fixation de substances par le bouchon de caoutchouc.

1° *Mise en évidence de l'absorption.* — Nous avons opéré sur un bactériostatique connu et dont nous avons placé la solution au contact de bouchons de caoutchouc entiers, dans des conditions spéciales de contact et à diverses températures (+ 4 et + 37° C.).

Pour cette mise en évidence nous nous sommes adressés à un bactériostatique dont le coefficient de partage entre l'eau et le caoutchouc est très en faveur du caoutchouc, le chlorocrésol (coefficient de partage 85 % en faveur du caoutchouc) (SYKES (102)).

Mais nous voulions aussi chercher dans quelle mesure, selon la qualité du caoutchouc, pouvait varier l'intensité de cette absorption.

Les différents échantillons de bouchon étaient alors lavés par ébullition dans l'eau distillée pendant 10 minutes, puis rincés à l'eau distillée et séchés sur un linge propre, et pour chacun 2 lots étaient constitués, l'un qui était maintenu à 37°, l'autre à + 4° C.

Ces lots étaient immergés dans une solution aqueuse de chlorocrésol à 2 g pour mille, placée dans un flacon bouchant à l'émeri. 10 cm² de bouchon baignaient ainsi dans 25 ml de soluté de chlorocrésol.

D'autre part un témoin de la même solution était conservé dans les mêmes conditions à chacune des deux températures.

Après un intervalle de temps de 24 h., 3, 7, 15, 30, 45, 60 et 90 jours, on dosait le chlorocrésol non fixé par le caoutchouc dans la solution de contact et dans la solution témoin selon le protocole suivant :

— 1 ml de la solution diluée à 1 p. 50 (c'est-à-dire renfermant à l'origine 40 mcg de chlorocrésol) était pipeté dans un tube à essai et additionné de 3 ml d'eau distillée, 0,6 ml de réactif de Folin-Ciocalteu (LEBEAU et JANOT II p. 923 (51), dilué à 1/10, puis de 1 ml de solution alcaline de carbonate de sodium à 25 %. Après agitation les tubes étaient placés 15 minutes au bain-marie à 37° C et on appréciait à l'électrophotomètre de Meunier (écran vert de longueur d'onde 520 mμ) la coloration bleue obtenue, après mise au zéro de l'appareil sur les réactifs seuls (4 ml

d'eau distillée + 0,6 ml de réactif de Folin + 1 ml de carbonate de sodium à 25 %).

Des courbes représentatives de l'absorption du chlorocrésol par les diverses qualités de caoutchouc aux deux températures rassemblent les résultats (cf. p. 178-179).

2° Recherches sur l'absorption par le bouchon de caoutchouc de divers conservateurs. — La législation française autorisant depuis le 15 mai 1960 l'addition de certains conservateurs aux médicaments (46 a), nous a amené à pousser plus avant nos recherches.

Sur quels produits fallait-il opérer ?

Nous avons volontairement laissé de côté les produits lipophiles autorisés (B.H.A., B.H.T., N.D.G.A.) dont il est difficile d'apprécier l'absorption par un caoutchouc, le solvant même (huiles d'olive, d'arachide, de paraffine, glycols) étant fixé progressivement par le bouchon.

Nous avons entrepris l'étude de l'absorption de 6 conservateurs bactériostatiques ou antioxydants, choisis parmi les plus utilisés (110) (phénol, chlorocrésol, gallate de propyle, acide parahydroxybenzoïque et ses esters méthylique et propylique) par différentes qualités de bouchons de caoutchouc dans des conditions normales de conservation : à 20° C sur une période de 6 mois et à l'abri de la lumière.

Au cours de ces essais nous nous sommes efforcé de nous rapprocher le plus possible des conditions réelles de contact entre le bouchon de caoutchouc et le produit médicamenteux. Le bouchon, préalablement rincé comme toujours, est adapté au col d'un flacon standard rempli de solution bactériostatique (à raison de 100 ml pour les bouchons « type plasma » et de 20 ml pour ceux du type « pénicilline ») et la concentration du conservateur est celle qui est habituellement retenue dans la protection des médicaments (95).

On met ici le caoutchouc en contact avec le conservateur par simple renversement du flacon (position pouvant normalement survenir lors du stockage d'un médicament conditionné et revêtu de son emballage en carton). La fermeture est maintenue étanche par une bague en aluminium vissable sur le col du récipient.

Pour chacun des 6 produits essayés, nous avons mis en place, parallèlement aux échantillons de caoutchouc à analyser, un témoin conservé dans un récipient en verre identique, mais bouché à l'émeri.

Au bout de temps bien déterminés, 48 heures, 8, 15, 21 jours, 1 mois, 45 jours, 2, 3 et 6 mois, on a dosé à

nouveau les produits conservateurs et comparé avec le témoin.

Dans quelques essais nous avons étudié l'influence d'un prétraitement tel que le recommande la British Pharmacopeia (11). « Les bouchons préalablement lavés étaient laissés en contact pendant 48 heures à 37° C avec une solution bactériostatique deux fois plus forte que celle avec laquelle ils sont mis en présence au moment de l'essai d'absorption ».

Voici les méthodes de dosage retenues pour évaluer le taux d'absorption par les bouchons de caoutchouc essayés des différents bactériostatiques choisis.

Il est entendu que les solutions analysées sont « pures » c'est-à-dire constituées seulement de produits conservateurs dissous dans l'eau. Ainsi avons-nous pu utiliser des techniques à la fois simples et sensibles.

1° *Dosage du phénol et du chlorocrésol.* — La solution de phénol est utilisée à une concentration de 4 grammes pour mille.

Pour chaque dosage on mesure à la pipette 1 ml de la solution de contact que l'on dilue au cinquième avec de l'eau distillée dans un ballon jaugé (1 ml = 80 mcg de phénol). La concentration de solution de chlorocrésol est à 3 grammes pour mille.

Pour chaque dosage on prélève exactement 1 ml de la solution que l'on dilue au centième avec de l'eau distillée (1 ml = 30 mcg).

Pour ces deux corps le dosage est ensuite poursuivi en utilisant la réaction colorée produite par la fonction phénolique avec le réactif de Folin-Ciocalteu en milieu alcalin. Des courbes d'étalonnage préalablement établies permettent de calculer rapidement le taux d'absorption.

2° *Dosage de l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.* — Nous avons utilisé des solutions à 1 gramme pour mille d'acide parahydroxybenzoïque (paraben) et de parahydroxybenzoate de méthyle (nipagine n. d., méthyl paraben) — et une solution de parahydroxybenzoate de propyle (nipassol n. d., propyl paraben) en solution à 1 gramme pour 10.000.

On pourrait doser les esters de l'acide parahydroxybenzoïque en utilisant la réaction colorée obtenue avec le réactif de Millon ou selon la méthode spectrophotométrique préconisée par ETINGER (26) avec la 4-aminoantipyrine à pH 10 en présence de ferricyanure de potassium et lecture des densités optiques obtenues à une longueur d'onde de 510 m μ : cette technique est très sensible.

Mais nous avons préféré une méthode plus rapide, qui est valable en l'absence de substance interférente, la méthode spectrophotométrique donnée par MARTIN et PONCI (59, 82). Les courbes de transmission des divers produits, l'acide parahydroxybenzoïque ou ses esters, sont pratiquement identiques avec une large bande d'absorption entre 245 et 255 m μ . La densité optique est mesurée pratiquement à une longueur d'onde de 255 m μ .

Pour cette famille de corps nous faisons une dilution à 1/200 ou au vingtième de la solution mère. La concentration résiduelle dans la solution de contact est déterminée en se reportant à des courbes étalons préalablement établies.

3° *Dosage du gallate de propyle.* — La solution mère a ici une concentration de 10^{-4} . Nous empruntons à MAHON et CHAPMAN (58) la technique de dosage de la progalline (32).

Prélever exactement 2 ml de la solution à 1 p. 10.000 et compléter dans un ballon jaugé à 20 ml avec de l'eau distillée (200 mcg pour 20 ml) puis ajouter :

— 2 ml d'une solution tampon à l'acétate d'ammonium à 12,5 %.

— 2 ml d'eau distillée.

— 1 ml de solution fraîchement préparée de tartrate ferreux ainsi constituée : sulfate ferreux pur 0,100 g — tartrate de sodium et de potassium 0,500 g — eau distillée Q. S. pour 100 ml.

On mesure l'absorption lumineuse de la solution ainsi colorée en violet-rose au spectrophotomètre à 540 m μ en faisant le zéro sur les réactifs seuls.

Déduire la quantité de gallate de propyle de l'échantillon en se reportant à une courbe étalon couvrant la gamme de 20 à 400 mcg pour 20 ml.

CHAPITRE II

Application du protocole proposé à l'essai d'échantillons du commerce

Résultats et commentaires

Ce chapitre sera divisé en 3 parties :

- 1° *Dénomination et types de bouchons étudiés.*
- 2° *Comportement des divers échantillons examinés au test du protocole indiqué.*
- 3° *Commentaires et conclusion.*

1° Dénomination et types des bouchons étudiés.

Nous avons étudié des échantillons provenant de 16 lots de bouchons de caoutchouc, d'origine variée, mais que nous nous sommes procurés, pour la plupart, sur le marché français. Tous sont destinés à des emplois pharmaceutiques pour le conditionnement de médicaments injectables ou des emplois de laboratoire pour la conservation de milieu de culture.

Voici la désignation de ces 16 échantillons :

- Ech. n° 1 : bouchons « plasma », 5 cônes, caoutchouc rouge.
- n° 2 : bouchons « plasma » 3 trous, caoutchouc rouge.
- n° 3 : bouchons « pénicilline », caoutchouc rouge.
- n° 4 : bouchons « pénicilline », caoutchouc rouge.
- n° 5 : bouchons « plasma », caoutchouc gris clair.
- n° 6 : bouchons « plasma », caoutchouc gris clair.
- n° 7 : bouchons « plasma », caoutchouc marron.
- n° 8 : bouchons « plasma », caoutchouc marron.
- n° 9 : bouchons « plasma », caoutchouc gris noir.
- n° 10 : bouchons « plasma », caoutchouc gris noir.
- n° 11 : bouchons « plasma », caoutchouc rouge.
- n° 12 : bouchons « plasma », caoutchouc rouge.
- n° 13 : bouchons « plasma », caoutchouc rose.
- n° 14 : disques « plasma », caoutchouc rose.
- n° 15 : bouchons « réactifs », caoutchouc blanc.
- n° 16 : bouchons « pénicilline », caoutchouc bleu clair.

2° Comportement des divers échantillons examinés aux tests du protocole indiqué.

Chacun de ces échantillons a fait l'objet des recherches dont on trouve ci-après les résultats chiffrés.

ÉCHANTILLON N° 1

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	3827 mm ²	10.600 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 53 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 3,7 mg	10 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 5 U. VERNE Odeur : légère Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ : oui Zn ⁺⁺ /100 cm ² : 435 µg
MODIFICATION du pH	pH = 8,3 témoin : 6,7 variation: + 1,6 U	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	9,75 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	80 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,1 ; 0,1 ; 0,4°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	6,8 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	1,6 %	PARABEN	10 %
CHLOROCRÉSOL	2 %	NIPAGINE	1 %
PROGALLINE	7,5 %	NIPASOL	2 %

ÉCHANTILLON N° 2

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	3905 mm ²	10.620 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 53 mm $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 2,8 mg	20 %	correcte	Pas de modification des caractéristique du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 6 U. VERNE Odeur : faible soufrée Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ oui Zn ⁺⁺ /100 cm ³ : 430 µg
MODIFICATION du pH	pH = 9,2 témoin : 7,2 variation : + 2 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	8 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ³)	Recherche négative
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	20 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,3 ; 0,1 ; 0,4°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	11,10 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	1,4 %	PARABEN	12 %
CHLOROCRÉSOL	4 %	NIPAGINE	1 %
PROGALLINE	8 %	NIPASOL	3 %

ÉCHANTILLON N° 3

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	845 mm ²	10.206 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 51 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 3,2 mg	30 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 4 U. VERNE Odeur : inodore Saveur : insipide	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ² : 235 µg
MODIFICATION du pH	pH = 9,2 témoins : 6,6 variat. : + 2,6 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	9,80 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	40 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,3 ; 0 ; 0,3°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	13,3 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	4 %	PARABEN	32 %
CHLOROCRÉSOL	4,1 %	NIPAGINE	3 %
PROGALLINE	20 %	NIPASOL	3 %

ÉCHANTILLON N° 4

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	843 mm ²	10.360 mm ²	1 ml $\leftarrow$ 51,8 mm $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 3,5 mg	30 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 5 U. VERNE Odeur : très faible Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ oui Zn ⁺⁺ /100 cm ³ : 326 µg
MODIFICATION du pH	pH = 9,25 témoin : 6,70 variat. : + 2,55 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	8 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	60 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,2 ; 0,3 ; 0,5°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	11,6 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	1,4 %	PARABEN	28 %
CHLOROCRÉSOL	1 %	NIPAGINE	0,25 %
PROGALLINE	22 %	NIPASOL	5 %

ÉCHANTILLON N° 5

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4050 mm ²	10.687 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 53 mm ³ $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 5 mg	10 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : 7 U. VERNE Odeur : de caoutchouc Saveur : faiblement âpre	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ² : 630 µg
MODIFICATION du pH	pH = 7,6 témoin : 6,9 variât. : + 0,7 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	16,90 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Recherche faiblement positive taux = 3 mg
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	160 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,2 ; 0,3 ; 0,1°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	15,25 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	35,5 %	PARABEN	20 %
CHLOROCRÉSOL	62,5 %	NIPAGINE	14 %
PROGALLINE	85 %	NIPASOL	87 %

ÉCHANTILLON N° 6

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4050 mm ²	10.653 mm ²	1 ml → 53,2 mm ² ← 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 5,5 mg	10 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 6 U. VERNE Odeur : « sui generis » assez marquée Saveur : un peu âpre	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ² : 566 µg
MODIFICATION du pH	pH = 8,6 témoin : 6,7 variat. : + 1,9 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	12,30 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Recherche faiblement positive taux : 4 mg
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	220 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0 ; 0 ; 0,1°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	17 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	44 %	PARABEN	30 %
CHLOROCRÉSOL	63 %	NIPAGINE	13 %
PROGALLINE	73,5 %	NIPASOL	80 %

ÉCHANTILLON N° 7

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4037 mm ²	10.000 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 50 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accéléré
prise de poids = 13,3 mg	10 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : limite 10 U. VERNE Odeur : de caoutchouc Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ : oui Zn ⁺⁺ /100 cm ³ : 480 µg
MODIFICATION du pH	pH = 9 témoin : 6,85 variat. : + 2,15 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	9,6 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	240 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0 ; 0 ; 0°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	26 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	29,5 %	PARABEN	50 %
CHLOROCRÉSOL	58 %	NIPAGINE	11,75 %
PROGALLINE	87,5 %	NIPASOL	60 %

ÉCHANTILLON N° 8

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4037 mm ²	10.000 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 50 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 12,8 mg	20 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 5 U. VERNE Odeur : soufrée de caoutchouc. Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ : oui Zn ⁺⁺ /100 cm ³ : 415 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,95 témoin : 6,75 variât. : + 2,20 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	10 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	240 µg	PYROGÈNES	Recherche négative après 1 ^{re} expérim. posit. : 0,6 ; 0,6 ; 0,7 puis 0,2 ; 0,3 ; 0,2 ; 0,1 ; 0,3
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	36,5 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	35 %	PARABEN	52 %
CHLOROCRÉSOL	59 %	NIPAGINE	11 %
PROGALLINE	70 %	NIPASOL	70 %

ÉCHANTILLON N° 9

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4009 mm ²	10.656 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 53,2 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 5,3 mg	40 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : forte 36 U. VERNE Odeur : forte de caoutchouc Saveur : légèrement amère	MÉTAUX	Sulfure coloré : Oui : brun-jaune Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ³ : 220 µg
MODIFICATION du pH	pH = 9,4 témoin : 6,4 variation : + 3 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	18 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Recherche positive taux : 5 mg
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	300 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élévations de T° : 0 ; 0 ; 0,1°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	58 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	18 %	PARABEN	23 %
CHLOROCRÉSOL	48,5 %	NIPAGINE	8 %
PROGALLINE	76,5 %	NIPASOL	24 %

ÉCHANTILLON N° 10

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4009 mm ²	10.656 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 53,2 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 5,5 mg	30 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : forte 40 U. VERNE Odeur : forte de caoutchouc Saveur : un peu amère	MÉTAUX	Sulfure coloré : Oui : jaune-brun Présence de Zn ⁺⁺ : oui Zn ⁺⁺ /100 cm ³ : 240 µg
MODIFICATION du pH	pH : 9,35 témoin : 6,55 variation : 2,8 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	24,70 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Recherche positive taux : 6 mg
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	300 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,2 ; 0 ; 0,2°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	71 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	18,5 %	PARABEN	32,5 %
CHLOROCRÉSOL	18,75 %	NIPAGINE	5 %
PROGALLINE	87,5 %	NIPASOL	20 %

ÉCHANTILLON N° 11

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4037 mm ²	10.000 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 50 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accéléré
prise de poids = 7 mg	60 %	mauvaise	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : forte 20 U. VERNE Odeur : de caoutchouc Saveur : écœurante	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ² : 1276 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,6 témoin : 6,4 variat. : + 2,2 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	12 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	160 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,1 ; 0,1 ; 0°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	28 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	7 %	PARABEN	29 %
CHLOROCRÉSOL	6,8 %	NIPAGINE	0,3 %
PROGALLINE	64 %	NIPASOL	11 %

ÉCHANTILLON N° 12

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	4037 mm ²	10.060 mm ²	1 ml → 50,3 mm ² ← 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 7,8 mg	60 %	mauvaise	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : forte 22 U. VERNE Odeur : de caoutchouc Saveur : écœurante	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ : oui Zn ⁺⁺ /100 cm ³ : 1155 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,8 témoin : 6,5 variat. : + 2,3 U	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	12 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	140 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,1 ; 0,4 ; 0,3°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	24,5 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	5 %	PARABEN	18,5 %
CHLOROCRÉSOL	8 %	NIPAGINE	1,6 %
PROGALLINE	69 %	NIPASOL	11 %

ÉCHANTILLON N° 13

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	3927 mm ²	10.095 mm ²	1 ml → 50,4 mm ² ← 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accéléré
prise de poids = 8,6 mg	15 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 6 U. VERNE Odeur : faible de caoutchouc Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn ⁺⁺ : oui Zn ⁺⁺ /100 cm ² : 410 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,8 témoin : 6,6 variat. : + 2,2 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	10,6 mg	CHLORURES (mg Cl ⁻ pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	80 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,1 ; 0,3 ; 0,1°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	11,2 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	24,5 %	PARABEN	40 %
CHLOROCRÉSOL	53 %	NIPAGINE	7 %
PROGALLINE	74 %	NIPASOL	93 %

ÉCHANTILLON N° 14

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout..
	1497 mm ²	10.076 mm ²	1 ml $\begin{matrix} \rightarrow 50 \text{ mm}^2 \\ \leftarrow 25 \text{ mg} \end{matrix}$

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 6,4 mg	20 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : limite 10 U. VERNE Odeur : soufrée de caoutchouc Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ³ : 375 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,7 témoin : 6,6 variât. : + 2,1 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	9,6 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	80 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,2 : 0,1 : 0,2°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	10 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	11,5 %	PARABEN	25 %
CHLOROCRÉSOL	34,5 %	NIPAGINE	4,5 %
PROGALLINE	75 %	NIPASOL	33 %

ÉCHANTILLON N° 15

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	1015 mm ²	10.656 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 53,2 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 14,9 mg	sans objet : bouchon du type réactif		Médiocre léger collant du bouchon après passage à l'étuve

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : élevée 52 U. VERNE Odeur : faible soufrée Saveur : fade	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ² : 580 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,25 témoin : 6,75 variat. : + 1.5 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	9,2 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Recherche positive taux : 12 mg
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	500 µg	PYROGÈNES	Recherche négative 0,7 ; 0,6 ; 0,7° puis 0,3 ; 0,3 ; 0,2 ; 0,2 ; 0,1°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	27,4 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL		PARABEN	
CHLOROCRÉSOL		NIPAGINE	
PROGALLINE		NIPASOL	

ÉCHANTILLON N° 16

SUPERFICIES	Surface du bouchon	Surface totale de 5 g de fragments	Correspondance autoclavat-caout.
	895 mm ²	10.000 mm ²	1 ml $\rightarrow$ 50 mm ² $\leftarrow$ 25 mg

I. — EXAMEN PHYSIQUE ET MECANIQUE DU BOUCHON

Imperméabilité	Fragmentation	Auto-obturation	Vieillessement accélééré
prise de poids = 8,1 mg	10 %	correcte	Pas de modification des caractéristiques du bouchon

II. — EXAMEN CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'AUTOCLAVAT ET DE L'EXTRAIT

CARACTÈRES : ORGANOLEPTIQUES	Turbidité : moyenne 6 U. VERNE Odeur : de caoutchouc. Saveur : insipide	MÉTAUX	Sulfure coloré : non Présence de Zn++ : oui Zn++/100 cm ³ : 420 µg
MODIFICATION du pH	pH : 8,7 témoin : 6,7 variation : + 2 U.	ARSENIC	Absence
RÉSIDU SEC (mg p. 100 cm ²)	11,8 mg	CHLORURES (mg Cl- pour 100 cm ²)	Absence
AZOTE AMMONIACAL (µg p. 100 cm ²)	60 µg	PYROGÈNES	Recherche négative élevations de T° : 0,2 ; 0,1 ; 0,2°
MATIÈRES RÉDUCTRICES (ml KMnO ₄ pour 100 cm ²)	11,3 ml		

III. — ABSORPTION DE CONSERVATEURS

% de bactériostatique absorbé par le bouchon après 6 mois à l'étuve à 20°.

PHÉNOL	10 %	PARABEN	27 %
CHLOROCRÉSOL	25 %	NIPAGINE	3,5 %
PROGALLINE	33 %	NIPASOL	27,5 %

RESULTATS DES ESSAIS EFFECTUES SUR 16 LOTS DE BOUCHONS

(Le nombre entre parenthèses est celui des lots).

TESTS (techniques décrites dans le texte)	RÉPARTITION DES RÉSULTATS	SUR 16 LOTS EXAMINÉS ont satisfait au test indiqué
<i>Tests mécaniques et physiques</i>		
— Imperméabilité : prise de poids en mg	moins de 5 mg	(5)
	de 5 à 10 mg	(8)
	plus de 10 mg	(3)
— Auto-obturation	conforme	(14)
	non conforme	(2)
— Fragmentation	moins de 40 %	(13)
	40 à 50 %	(1)
	plus de 50 %	(2)
<i>Tests organoleptiques et chimiques</i>		
— Turbidité	moins de 10 u. Verne..	(11)
	plus de 10 u. Verne ..	(5)
— pH	moins de 2 u. par rapport au témoin	(4)
	de 2 à 2,5 u. par rapport au témoin	(8)
	plus de 2,5 u. par rapport au témoin	(4)
— Résidu sec	moins de 10 mg	(8)
	10 à 15 mg	(5)
	plus de 15 mg	(3)
— Chlorures	recherche négative ..	(11)
	0 à 10 mg	(4)
	plus de 10 mg	(1)
— Matières réductrices	moins de 15 ml	(7)
	de 15 à 20 ml	(2)
	plus de 20 ml	(7)
— Azote ammoniacal	moins de 100 mcg	(7)
	100 à 200 mcg	(3)
	plus de 200 mcg	(6)
— Métaux lourds (dont les sulfures sont insolubles dans l'acide chlorhydrique	néant	(14)
— Zinc	moins de 500 mcg	(11)
	500 à 1000 mcg	(3)
	plus de 1000 mcg	(2)
— Arsenic	néant	(16)
<i>Caractères biologiques</i>		
— Pyrogènes	néant	(16)
<i>Résistance au vieillissement accéléré</i>		
	conforme	(15)
	non conforme	(1)

TESTS	RÉPARTITION DES RÉSULTATS	SUR 16 LOTS EXAMINÉS ont absorbé :
<i>Absorption des conservateurs (près 6 mois à 20°)</i>		
— Phénol	moins de 10 %	(7)
	plus de 10 %	(9)
— Chlorocrésol	moins de 25 %	(7)
	plus de 25 %	(9)
— Acide paraoxybenzoïque	moins de 25 %	(6)
	plus de 25 %	(10)
— Paraoxybenzoate de méthyle..	moins de 10 %	(12)
	plus de 10 %	(4)
— Paraoxybenzoate de propyle..	moins de 25 %	(9)
	plus de 25 %	(7)
— Progalline	moins de 50 %	(4)
	plus de 50 %	(12)

3° Commentaires et conclusions.

Les résultats obtenus au cours de l'essai des fermetures de caoutchouc destinées à la pharmacie et au laboratoire, méritent quelques commentaires.

A. — VUE D'ENSEMBLE DES RESULTATS

a) Dans quelle mesure ces livraisons satisfont-elles aux normes que nous avons retenues conventionnellement en tenant compte des travaux des auteurs.

RESUME DES RESULTATS TECHNIQUES BRUTS

<i>Lots respectant l'ensemble des normes proposées</i>	<i>Lots répondant à toutes les normes sauf une</i>	<i>Bouchons non conformes aux critères ci-dessus</i>
— 2 —	— 4 —	— 10 —
(n° 1 et 2)	(n° 3-4-14-16)	(n° 5-6-7-8-9-10- 11-12-13-15)
	c'est-à-dire :	
12,5 %	25 %	62,5 %

Nous constatons que 2 échantillons sur 16 seulement satisfont à l'ensemble des normes. Ce faible pourcentage souligne incontestablement l'incapacité des bouchons de caoutchouc actuels de répondre « avec le même bonheur » aux qualités multiples que l'on est en droit d'attendre d'eux dans diverses conditions d'utilisation de la fermeture pharmaceutique.

Mais les normes fixées sont conventionnelles et on peut se demander si tous les critères mentionnés doivent être retenus dans un essai de dégrossissage ou si les chiffres retenus ne sont pas trop rigoureux.

— Le bouchon de caoutchouc pour usage pharmaceutique doit présenter certaines qualités indispensables. Parmi les qualités mécaniques ou physiques, l'imperméabilité, la non-fragmentation par l'aiguille, l'auto-obturation, en même temps que l'élasticité et la consistance. Par rapport aux normes conventionnelles ci-avant fixées, on remarque que la plupart des échantillons examinés sont satisfaisants. A un échantillon près, toutes ces qualités sont conservées au cours du vieillissement accéléré.

Parmi les critères chimiques, étudiés sur le liquide d'autoclavage, doivent être considérés comme sans appel, l'absence de métaux lourds à sulfure insoluble dans l'acide chlorhydrique (ce qui inclut notamment le plomb) et l'absence d'arsenic. Là aussi on constate que les échantillons examinés sont en grande majorité satisfaisants (jamais d'arsenic, et 2 lots seulement sur 16 donnent un liquide d'autoclavage précipitant un sulfure insoluble dans les acides forts).

Les autres critères chimiques sont seulement des « indices », aux chiffres très conventionnels, qu'il s'agisse des matières réductrices (au moins la moitié des lots sont acceptables), du résidu sec (la moitié sont acceptables), de l'azote ammoniacal (10 sur 16). De même, en ce qui concerne certains caractères organoleptiques ou physico-chimiques du liquide d'autoclavage, la turbidité (en relation avec la présence d'oxyde de zinc facilement lâché en quantité supérieure à la norme conventionnelle) dépasse dans un tiers des cas le degré admis — et enfin le pH qui seulement chez 4 lots se rapproche de 2 unités du pH du témoin.

Enfin un critère biologique, celui de la recherche des pyrogènes. Dans tous les cas ce critère a été négatif.

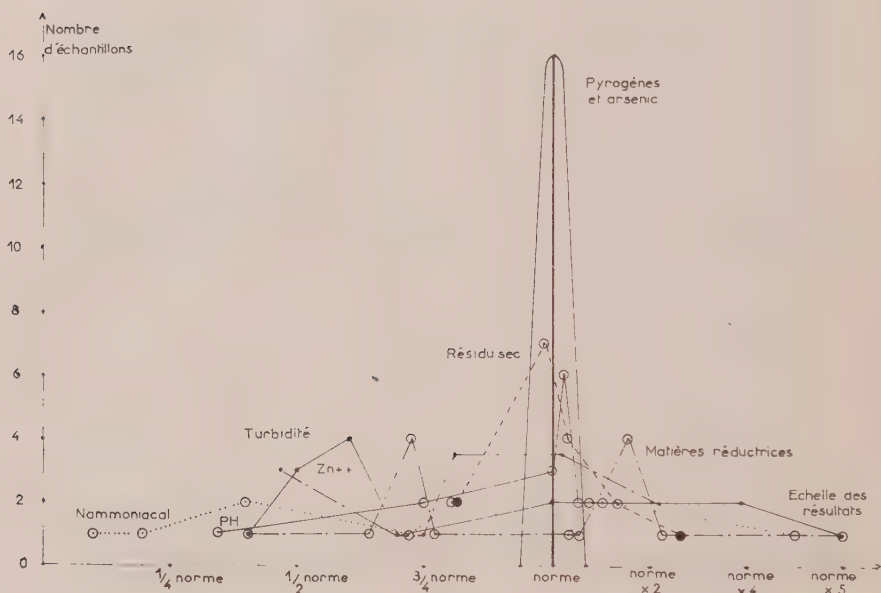
b) Il semble bien que *pour un test donné*, la majorité des échantillons examinés est conforme, mais quand on les soumet à l'ensemble des essais, on ne retrouve plus qu'une relative conformité et ceci s'explique aisément par la diversité de composition du bouchon de caoutchouc. Chaque lot peut être susceptible de remplir correctement son rôle dans un emploi particulier, mais très peu donneraient satisfaction dans la multiplicité d'usages du conditionnement pharmaceutique. Ainsi est soulignée l'erreur que constituerait le choix d'un test isolé pour juger du comportement et donc de la qualité d'une fermeture élastique dans un emploi plus général.

On remarque que les défauts mécaniques ou physiques sont moins fréquentes que celles qui sont inhérentes aux propriétés physico-chimiques ou chimiques. L'empirisme qui préside trop souvent à la fabrication du caoutchouc, tant dans les matériaux que dans les techniques, rendait ce fait prévisible.

Une représentation graphique des résultats par rapport aux normes choisies pour les différents tests chimiques montre la diversité et l'étalement des réponses obtenues. Tandis que la conformité est totale pour l'arsenic et les pyrogènes, le dosage de l'azote ammoniacal donne des

résultats s'échelonnant de 20 à 500 mcg (pour 100 cm² de caoutchouc) et il en est de même pour les matières réductrices dont le taux de MnO₄K consommé (pour 100 cm² de caoutchouc) va de 6,8 à 71 ml.

Fréquence des résultats par rapport
à la valeur normale choisie



B. — RÉFLEXIONS SUR LES NORMES ET LES PROTOCOLES D'ESSAI

Dans ces conditions et avec pour seule donnée l'expérience (la nôtre s'ajoutant à celle de nos prédécesseurs), il est difficile de confirmer ou d'infirmer les valeurs retenues comme standard. En effet, si les résultats concernant les recherches ou dosages d'arsenic, pyrogènes, chlorures, zinc, turbidité semblent, à la rigueur, approuver la « logique » des normes choisies, seules des comparaisons avec des caoutchoucs « réputés bons », nous permettent de fixer les spécifications pour l'évaluation du pourcentage de résidu sec, d'azote ammoniacal ou de matières réductrices.

a) *Les normes précédemment admises pour l'appréciation de certains critères ne sont pas définitives.*

Chacun des critères retenus est digne d'intérêt, certaines normes doivent être révisées et l'expression de l'incidence du bouchon sur la réaction ionique des préparations mérite d'être revue.

Il est des normes qui peuvent être rendues *plus sévères*, comme par exemple la fragmentation : au lieu de 50 %, il semble que la limite supérieure du « coring » puisse être ramenée à 40 % en opérant dans des conditions précisées au chapitre précédent.

Le test de l'imperméabilité, pourrait être rendu plus exigeant (moins de 5 mg au lieu de 10) s'il s'agit d'obturer des récipients à substance très hygroscopique (noter que la grande majorité de nos lots satisfait à ce test).

Par contre, parmi les tests physico-chimiques et chimiques, et pour lesquels les essais effectués sur nos échantillons sont beaucoup moins satisfaisants, certains doivent demeurer absolus.

— Absence de métaux à sulfure insoluble dans les acides forts (ce qui élimine non seulement le plomb, mais aussi bien le cadmium, le cuivre, et aussi l'arsenic).

— L'absence d'arsenic vérifiée par le réactif de Bougault.

D'autres *tests peuvent être assouplis*, ce sont ceux qui sont des « indices » c'est-à-dire les matières réductrices, le résidu sec, l'azote ammoniacal — et aussi le taux du zinc dans le liquide d'autoclavage. On trouvera des suggestions dans le tableau ci-après qui résume ces commentaires et peut constituer un schéma de discussion pour l'avenir.

b) *Certains protocoles d'essai doivent être révisés.*

C'est le cas de la réaction ionique du liquide d'autoclavage. Nous avons vu que 4 échantillons seulement sur 16 répondaient à la norme retenue par les auteurs les plus libéraux selon lesquels le pH du liquide d'autoclavage ne doit pas s'écarter ± 2 du pH de l'eau distillée témoin.

A la suite de ces constatations, nous avons soumis à un nouvel autoclavage des mêmes bouchons à un essai titrimétrique tel qu'il a été décrit précédemment. Le titrage alcali — ou acidimétrique a lieu à l'aide d'une solution 0,01 N de soude ou d'acide chlorhydrique. Rapporté à une surface de $100 (\pm 10)$ cm² de caoutchouc ; le résultat ne

ESSAIS ET NORMES RETENUS

TESTS (selon les techniques décrites dans le texte)	NORMES RETENUES
<i>Mécaniques et physiques (sur le bouchon entier)</i>	
Imperméabilité	Augmentation de poids inférieure à 10 mg
Auto-obturation	1 goutte au maximum
Fragmentation	Inférieure à 40 %
<i>Organoleptiques, physico-chimiques et chimiques (sur liquide d'autoclavage)</i>	
Organoleptiques :	
odeur	Au plus, légère odeur de fumée
saveur	Ni âpre, ni amère
aspect	Opalescent, turbidité maxima égale à 10 u. Verne
Acidité ou alcalinité	Au plus 3 ml de liqueur acide ou alcaline 0,01 N pour neutraliser le liquide correspondant à 100 cm ² de caoutchouc
Chimiques	
résidu sec	Inférieur à 10 mg par 100 cm ²
chlorures	Inférieurs à 10 mg par 100 cm ²
matières réductrices	Moins de 15 ml de MnO ₄ K 0,01 N pour 100 cm ²
azote ammoniacal	Moins de 200 mcg pour 100 cm ²
métaux lourds	Ni précipité, ni coloration par H ₂ S en milieu chlorhydrique
arsenic	Absence
zinc	Moins de 1000 mcg pour 100 cm ²
<i>Caractères biologiques :</i>	
Recherche des pyrogènes	Négative
Toxicité aiguë	Réduction de la DL 50 par rapport au témoin maximum 10 %
<i>Résistance au vieillissement accéléré</i>	Pas de modification aux caractères ci-dessus
<i>Recherche particulière : absorption des conservateurs par le bouchon (2 mois à 37° effectuée sur 2 ou 3 conservateurs comprenant au moins un antioxydant et un antiseptique).</i>	Les proportions de conservateurs absorbés doivent être inférieures ou égales aux valeurs comprises entre la concentration active minimale et les taux maxima autorisés.

doit pas dépasser 3 ml de solution titrée N/100 (compte tenu des résultats obtenus avec l'eau distillée témoin).

Il est enfin un autre test que nous n'avons pas réalisé mais qui mériterait de l'être : le test de toxicité ou mieux les tests de toxicité.

Toxicité aiguë : il semble qu'un essai de normalisation doive prévoir, comme le laisse d'ailleurs entendre une circulaire du ministre de la Santé Publique relative aux emballages d'aliments (46 b), une mesure de la toxicité aiguë basée sur la détermination de la DL 50 selon la méthode approximative de B. DEICHMANN et T.-J. LEBLANC (46 b).

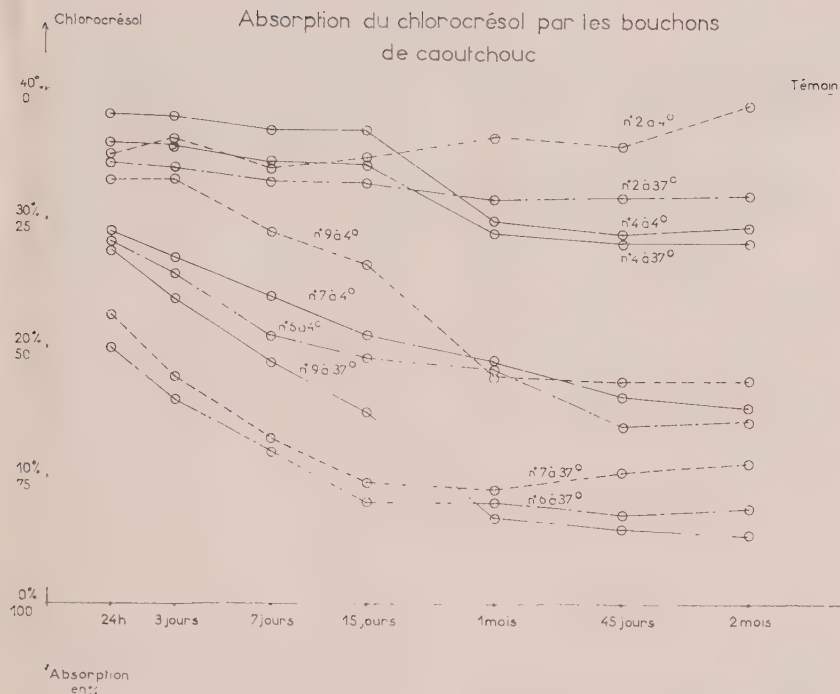
On étudie comparativement à un témoin d'eau bidistillée stérile, la réduction de la DL 50 d'un liquide injecté à l'animal (rats ou souris) après que cette « solution » ait été en contact plus ou moins longtemps avec les bouchons à tester (par autoclavage ou ébullition dans l'eau bidistillée à reflux).

Toxicité à long terme : plus difficile paraît être la détermination d'une toxicité à long terme et du pouvoir cancérigène tels qu'ils ont été décrits au « Journal Officiel » (46 b), à la fois parce que l'expérimentation s'étend sur un certain nombre de mois et aussi parce qu'il est impossible de généraliser à toute une livraison de bouchons, de composition pourtant identique, les résultats fournis par un échantillon de fermeture élastique ainsi examinée.

C'est également dans le sens d'une simplification et plus encore d'une spécification que doit être envisagée la *question de l'absorption par le caoutchouc des substances conservatrices*.

Mais l'absorption des conservateurs par les échantillons de caoutchouc examinés, met en lumière plusieurs remarques dont certaines avaient déjà été notées par les auteurs (WING, WIENER, ROYCE, SYKES), mais dont les autres s'imposent à la lecture des résultats.

1° La *température ambiante agit sur la vitesse d'absorption* d'un conservateur donné par un caoutchouc défini. Plus la température croît, plus est accélérée l'absorption du conservateur, le système (caoutchouc-eau) atteignant alors plus rapidement son état d'équilibre. Ainsi le même échantillon de bouchon absorbe sensiblement la même quantité de chlorocrésol au bout de 2 mois à 37° C



qu'après 6 mois à 20° C. Sans être exactement généralisable à tous les conservateurs, il semble bien que l'absorption à 37°C est 2 à 3 fois plus rapide qu'à 20°C dans des conditions par ailleurs identiques d'expérience (mêmes échantillons, même concentration de conservateur, etc.), mais en valeur absolue, le pourcentage du produit absorbé n'est que très faiblement influencé par les différences de température comme le souligne l'expérimentation sur le chlorocrésol.

2° Pour un caoutchouc aussi bien défini que possible, le *taux de conservateur absorbé est variable selon sa nature*. Ainsi tel échantillon n° 10 par exemple fait disparaître dans le liquide au bout de 6 mois à 20° C :

- 18,5 % de phénol,
- 48,75 % de chlorocrésol,
- 32,5 % d'acide paraoxybenzoïque,
- 5 % de paraoxybenzoate de méthyle,
- 20 % de paraoxybenzoate de propyle.
- 87,5 % de progalline.

Dans ces conditions il apparaît difficile de fixer un taux limite identique d'absorption applicable à tous les conservateurs essayés. Selon les échantillons de bouchons, le paraoxybenzoate de méthyle (nipagin n. d.) étant absorbé dans la proportion de 0,25 à 14 % et la progalline de 5 à 87,5 %, on peut noter que toutes les fermetures respectent la norme imposée (50 %) dans le cas du paraoxybenzoate de méthyle, mais que 25 % seulement sont conformes si l'on choisit la progalline comme conservateur.

— Mais il est intéressant de souligner que l'absorption relative d'un conservateur par un caoutchouc déterminé varie toujours dans le même sens.

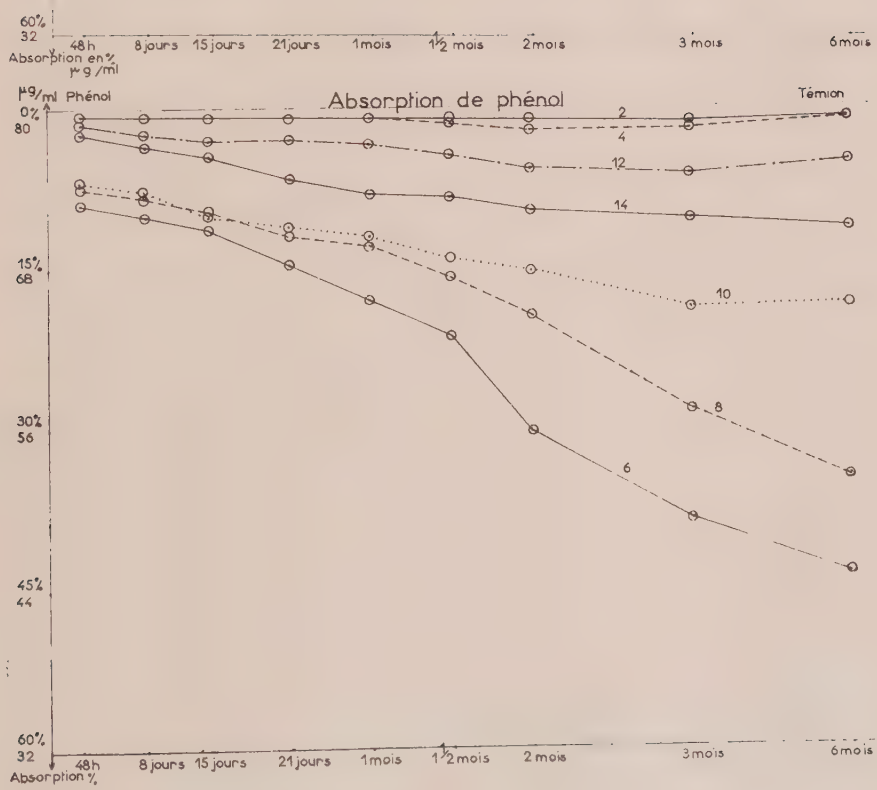
Tel échantillon qui absorbe peu de phénol absorbe aussi peu de chlorocrésol. Et la réciproque est également vraie. C'est ce que l'on peut voir en comparant les résultats obtenus avec les lots n° 2 et 5 et le lot n° 10 ci-avant mentionnés.

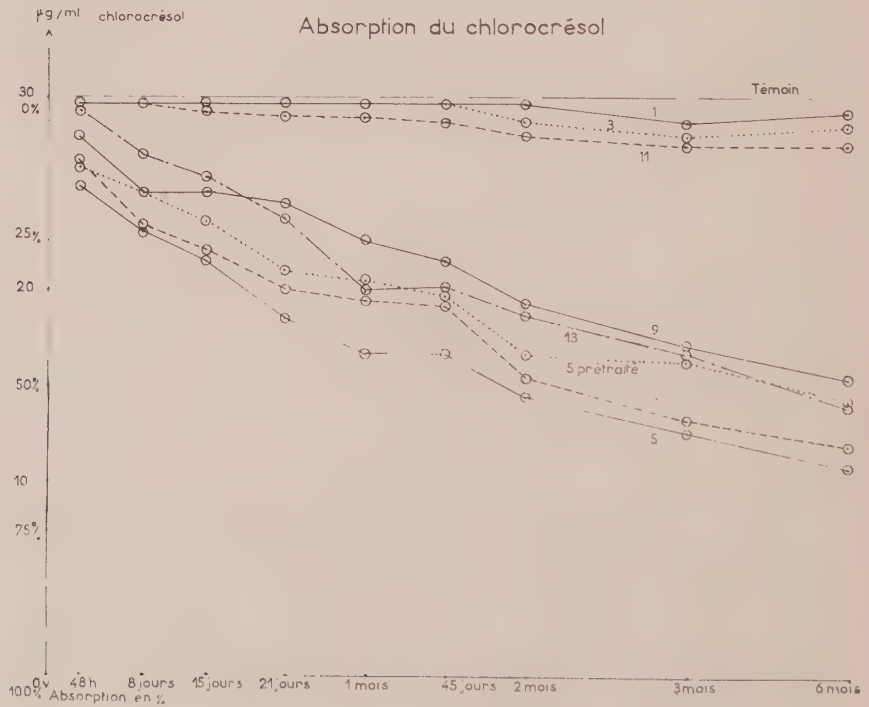
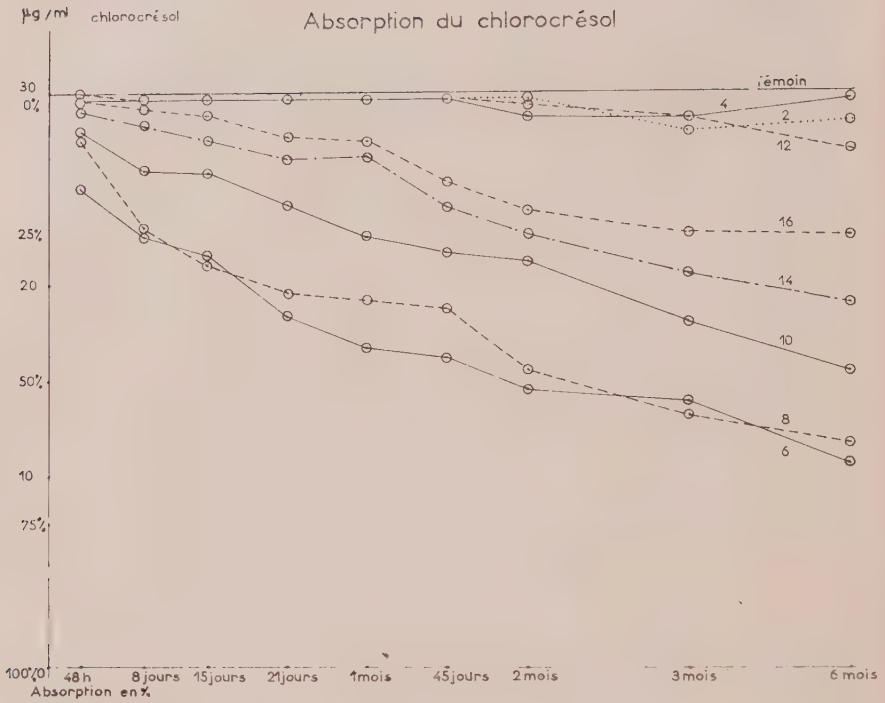
*PROPORTIONS D'ABSORPTION DE CONSERVATEURS
PAR LES BOUCHONS*

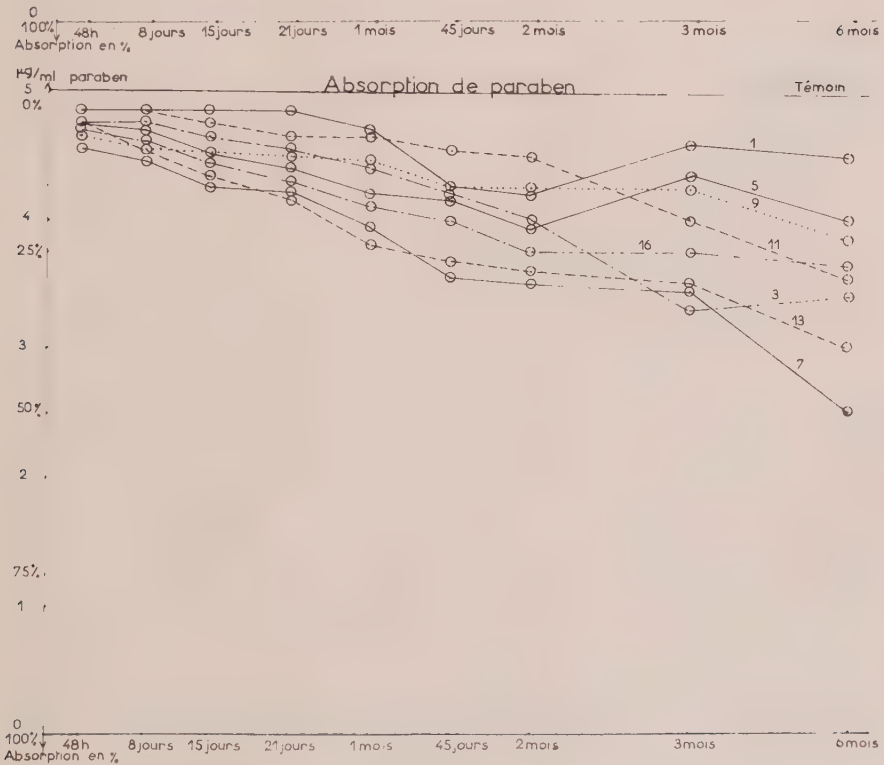
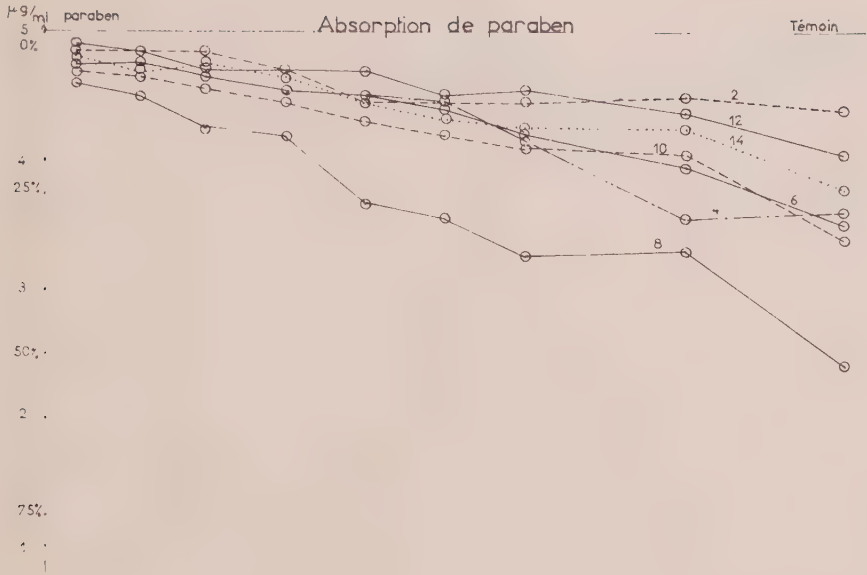
<i>Nature du conservateur</i>	<i>N° 10</i>	<i>N° 2</i>	<i>N° 5</i>
Phénol	18,5	1,4	35,5
Chlorocrésol	48,75	4	62,5
Acide paraoxybenzoïque	32,5	12	20
(Paraben)			
Paraoxybenzoate de méthyle	5	1	14
(Nipagin, méthyl-paraben)			
Paraoxybenzoate de propyle	20	3,3	87
(Nipazol, propyl-paraben)			
Progalline	87,5	8	85

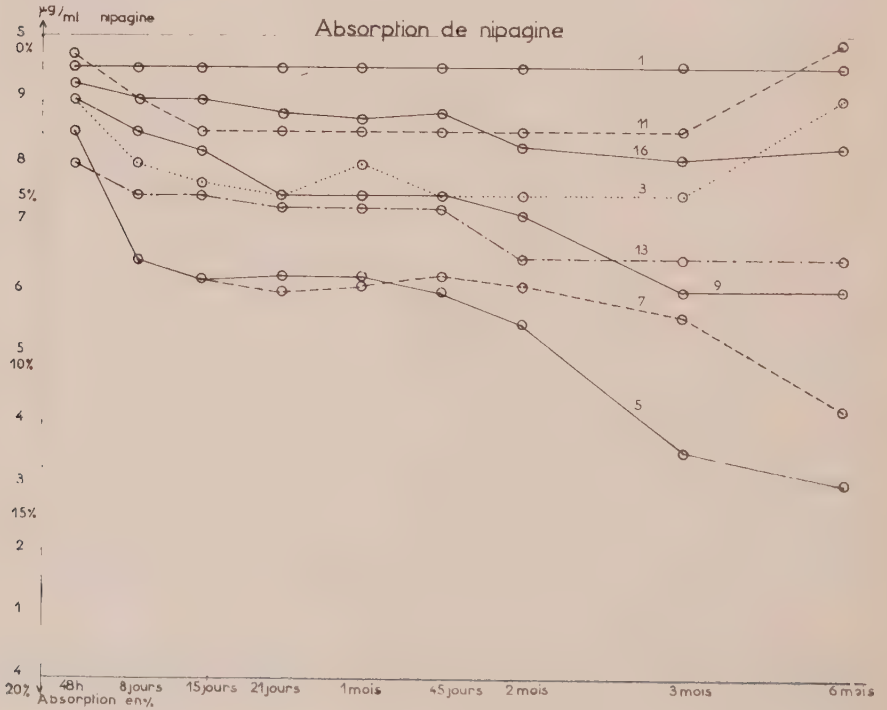
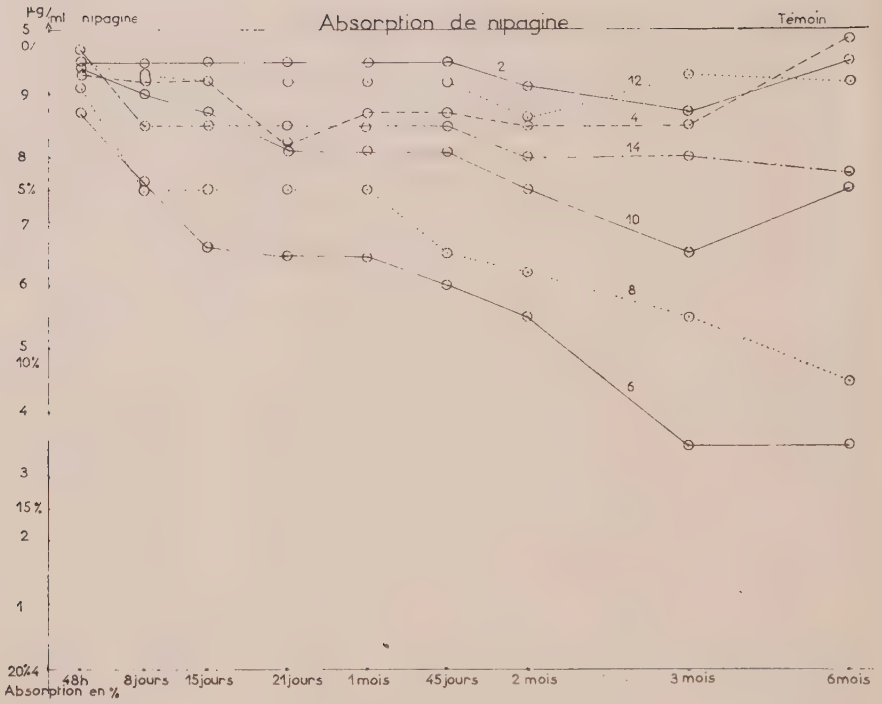
Pour en finir avec ces essais spéciaux sur les conservateurs, limités à quelques-uns (les mercuriels ayant été catégoriquement écartés à cause de leur trop facile absorption par le caoutchouc (102), ajoutons, qu'après d'autres, nous avons constaté que le siliconage des surfaces de contact (échantillons n° 1 et n° 4) avait une influence bénéfique sur le comportement ultérieur des bouchons, en présence des produits absorbables.

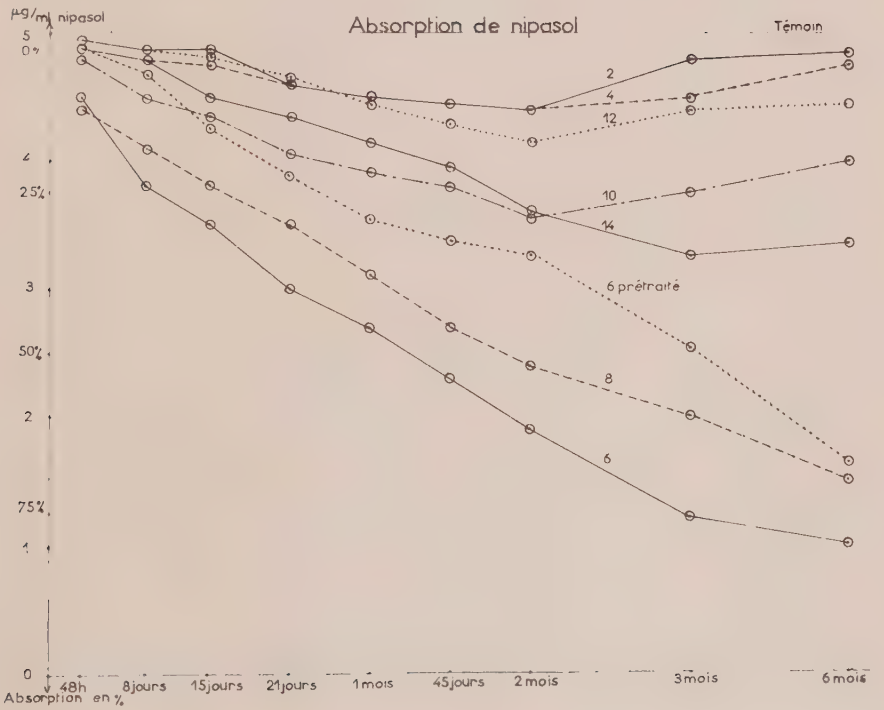
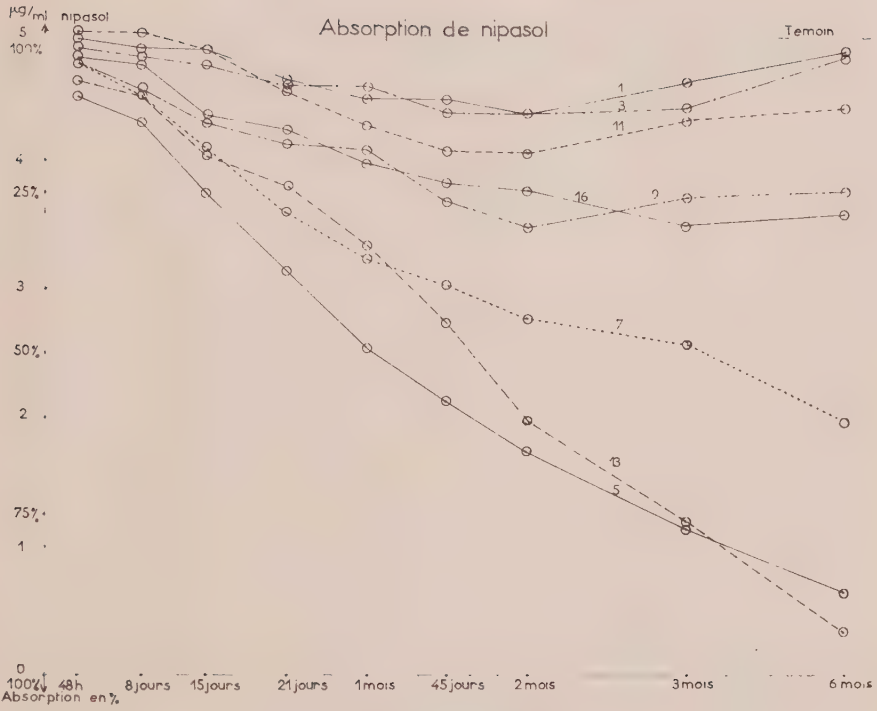
Par contre la méthode du pré-traitement des bouchons par la solution de conservateur, préconisée par la B. P. ne modifie guère le taux d'absorption du conservateur par le bouchon (10 à 15 % de moins au bout de 6 mois, par rapport à un échantillon identique, mais non traité). L'influence n'est vraiment effective qu'au cours des premières semaines de traitement et s'amenuise ensuite à mesure que se poursuit la conservation.

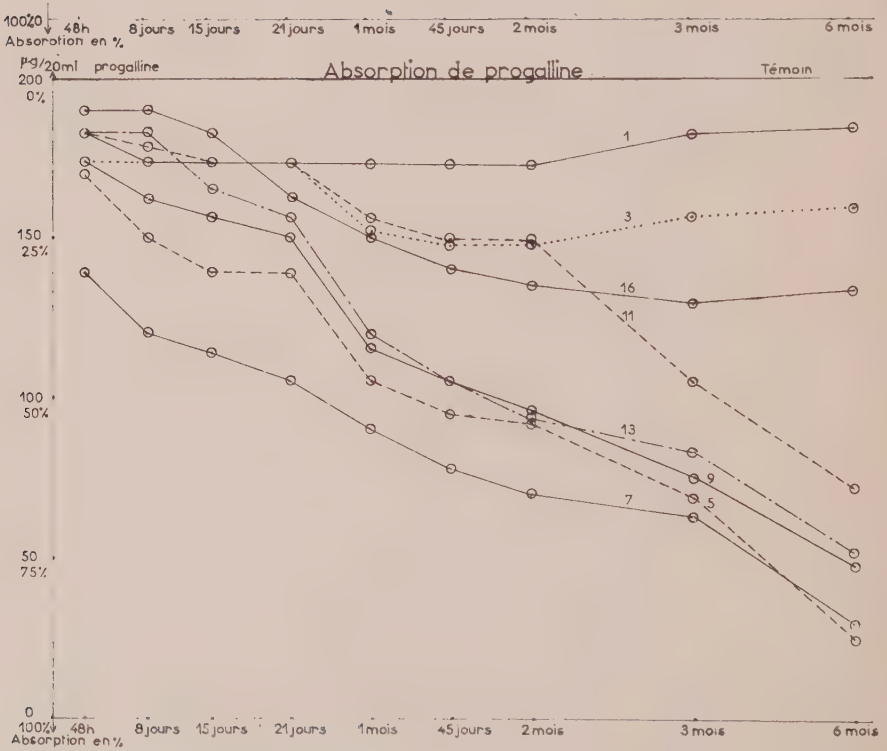
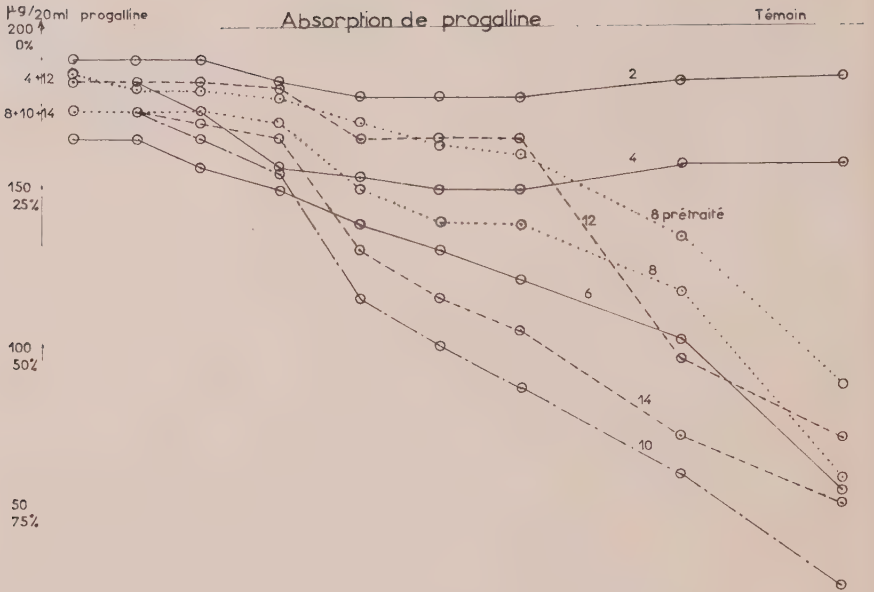












De ces recherches sur l'absorption des conservateurs par le bouchon, peuvent être tirées les conclusions suivantes :

1° Aujourd'hui où les conservateurs sont autorisés en France sous certaines conditions (46 a), l'absorption des conservateurs par le caoutchouc prend dans notre pays la même importance qu'à l'étranger.

2° Nos résultats confirment les remarques des auteurs anglais, en particulier : un même bouchon de caoutchouc absorbe des quantités différentes selon le produit utilisé comme conservateur. Plus le coefficient de partage en faveur du caoutchouc est élevé, plus le taux d'absorption paraît grand.

Ainsi semble-t-il bien difficile de normaliser un pourcentage d'absorption, valable pour tous les anti-oxydants ou bactériostatiques proposés en vue de la conservation des médicaments. Dans ces conditions choisir 50 % comme limitation générale équivaldrait à entériner tous les essais effectués avec le parahydroxybenzoate de méthyle (nipagine n. d.), mais condamnerait aussi 75 % des échantillons avec l'emploi du gallate de propyle (progalline n. d.).

Il nous semble alors nécessaire de « particulariser » les limitations d'absorption des conservateurs par le caoutchouc. Nous proposons donc un « screening » de ce que pourrait être l'essai de normalisation à ce sujet.

a) Pour un lot de caoutchouc donné l'absorption étant relativement semblable et allant dans le même sens (c'est-à-dire qu'un bouchon absorbant par exemple peu de phénol absorbera relativement peu de chlorocrésol), il est inutile de multiplier le nombre des conservateurs essayés.

b) Le taux d'absorption pour un même échantillon et pour un même conservateur variant selon le pourcentage de la solution en produit « protecteur » (plus la proportion en est élevée, plus l'absorption augmente), on aura toujours intérêt à utiliser dans les essais des solutions de contact contenant le maximum de conservateur autorisé.

c) D'une façon générale, l'absorption étant accélérée par la chaleur, les essais auront lieu à 37° C, température permettant en 2 mois de se faire une idée précise sur la capacité d'absorption d'un caoutchouc.

Ces trois principes étant posés, l'étude comporterait pour chaque échantillon de fermetures élastiques 3 essais

d'absorption à 37° C pendant 2 mois avec 3 conservateurs autorisés ayant un coefficient de partage favorable au caoutchouc. Ces produits devront par ailleurs constituer autant que possible des groupes chimiques différents, anti-oxydants ou bactériostatiques. Nous aurions par exemple :

— le chlorocrésol (coefficient d'absorption dans le caoutchouc 85 %).

— le parahydroxybenzoate de propyle (nipasol n. d.) (coefficient d'absorption dans le caoutchouc 40 %).

— le gallate de propyle (coefficient d'absorption dans le caoutchouc 75 %).

La norme doit alors correspondre à la limite au-delà de laquelle l'absorption ne laisse qu'une concentration de conservateur insuffisante à la protection du médicament auquel il est ajouté. Cette valeur constitue le seuil d'activité minimale de l'anti-oxydant ou du bactériostatique choisi, elle doit être connue des laboratoires de conditionnement pharmaceutique.

Ainsi, pour chacun des 3 conservateurs types choisis, la valeur limite d'absorption est égale à la quantité de produit comprise entre le taux maximum autorisé et la concentration minimale active.

Dans ces conditions est conforme tout bouchon de caoutchouc dont le pourcentage d'absorption mesuré selon la technique indiquée, demeure en-deçà des valeurs imparties pour les 3 conservateurs pilotes.

Etant donnée l'inefficacité actuelle des méthodes de pré-traitement des bouchons par les conservateurs, on doit rejeter formellement tous les échantillons ne répondant pas à ce test.



Le schéma de contrôle que nous retenons a l'avantage de réaliser un essai galénique représentatif de la qualité du caoutchouc qui permet d'écarter les fermetures dont les défauts sont patents. Nous avons bénéficié pour la mise au point de ce schéma de travaux étrangers et parmi les travaux français, de ceux de SAÏAS (1952), LETTERON (1958), de la mise au point de RAPATEL (1959) et de celle de M^{me} DE ROECK-HOLTZHAUER (1961), mais nous avons surtout emprunté à l'expérience de LETTERON.

Nous ne saurions trop insister sur le caractère conventionnel des essais, protocoles et interprétations que nous

avons retenus. Et comment pourrait-il en être autrement lorsqu'il s'agit d'examen de mélanges dont on ne connaît pas la composition exacte et dans lesquels les constituants, soit qu'ils gardent leur identité, soit qu'ils la perdent dans une combinaison, sont susceptibles d'intervenir sur le médicament. Et quand bien même serait-il possible, si la composition était parfaitement connue, d'identifier les constituants, de doser ceux qui deviennent réactifs, l'essai ne ferait que se compliquer, puisque les médicaments eux-mêmes sont très variés et que tout est cas particulier.

Aussi les essais auxquels nous avons abouti ne peuvent avoir pour but que de faire un choix grossier : en appliquant avec soin des protocoles simples, les résultats obtenus peuvent être interprétés et permettre d'écarter ce qui est nocif ou simplement risqué.

Tout limité qu'il soit dans la forme retenue, ce contrôle est indispensable. A l'instar des Pharmacopées anglo-saxonnes et de la Pharmacopée internationale, la prochaine édition du Codex français se devra de le mentionner.

Mais tout serait plus simple si déjà au cours de la fabrication du caoutchouc pharmaceutique, des vérifications s'effectuaient (elles existent, mais d'une manière non adaptée aux besoins pharmaceutiques) dans le sens de l'application au conditionnement des médicaments. De même que la qualité du verre à ampoules a progressé lorsque fabricants et utilisateurs ont pris contact, c'est-à-dire verriers et pharmaciens industriels ou hospitaliers, de même seule la prise en considération par le fabricant de bouchons des besoins très particuliers de la préparation et du conditionnement des injectables permettra de sortir de l'empirisme où nous nous trouvons encore.

Bien mieux, c'est un Pharmacien, particulièrement qualifié dans la fabrication des solutés injectables, qui devrait être chargé à l'usine de la direction et du contrôle de fabrication du bouchon de caoutchouc pharmaceutique. L'expérience prouve la valabilité de cette suggestion.

Naturellement, l'outillage de l'usine doit être adapté. Une direction qualifiée, un contrôle pertinent seraient inutiles si l'appareillage et en particulier celui des opérations de mélangeage et de vulcanisation, étaient inadéquats. La fabrication doit être non seulement suivie, mais chaque tranche de fabrication doit être affectée d'un numéro de lot dont les échantillons seront systématiquement conservés, comme cela se pratique dans toutes les fabrications pharmaceutiques.

Un autre rôle du Pharmacien dans l'usine de production de bouchons pharmaceutiques serait de rendre plus

aisée, plus fructueuse la collaboration qui doit exister entre le caoutchoutier et son client : l'Industrie Pharmaceutique. La recherche de qualité du produit fini, de sécurité dans l'utilisation et dans la conservation du médicament constituent un des aspects et un des buts de la profession pharmaceutique.

La présence d'un Pharmacien permettrait d'éviter, par des contrôles rationnels, les « incompatibilités » néfastes que le caoutchouc, à composition multiple, peut présenter avec les injectables aux natures si diverses.

CONCLUSIONS

La fermeture élastique en caoutchouc est de plus en plus utilisée en Pharmacie, notamment pour obturer les flacons de solutés de grand volume ou les petits flacons multidoses, tous destinés à contenir des Injectables.

Simple accessoire technique au premier abord, on ne saurait cependant considérer l'incidence possible du bouchon de caoutchouc comme un point de détail. Le caoutchouc n'est pas inerte vis-à-vis de la drogue avec laquelle il est en contact. Il peut se passer entre les ingrédients très variés qui entrent dans la composition du caoutchouc manufacturé, et les médicaments, eux aussi très divers par leurs propriétés physiques ou chimiques, des réactions fâcheuses pour la valeur pharmacologique et thérapeutique du médicament.

Le contrôle des qualités du caoutchouc se présente donc comme aussi indispensable que le contrôle du verre des préparations injectables.

Mais l'abord de cet essai est rendu difficile par la complexité de composition du caoutchouc manufacturé, et plus encore par la part d'empirisme qui demeure souvent dans la fabrication du bouchon et le manque de coordination entre le caoutchoutier et l'utilisateur pharmacien.

Néanmoins et surtout dans les pays anglo-saxons, l'essai du caoutchouc pharmaceutique a déjà fait l'objet de nombreux travaux. En France, l'attention ne semble avoir été attirée que récemment sur la technologie et le contrôle du bouchon de caoutchouc. Le travail de LETTERON (53) est un des plus complets.

La normalisation de ce contrôle n'est encore qu'épisodiquement évoquée dans les Pharmacopées.

Après avoir rappelé quelques traits essentiels de la technologie du caoutchouc, avec en premier plan la multiplicité des adjuvants qui modifient, complètent ou renforcent les qualités propres de l'élastomère naturel ou artificiel, et dont la variété entraîne une diversité de propriétés,

nous nous sommes plus spécialement occupé du caoutchouc manufacturé en vue du conditionnement pharmaceutique.

Nous avons ensuite fait une revue des interactions décrites par les auteurs entre la fermeture élastique et le médicament et qui peuvent se résumer en une absorption par le caoutchouc de produits médicamenteux, risquant de modifier directement ou indirectement, mais toujours dans un sens défavorable, l'action médicamenteuse — ou bien en un « lâchage » par le caoutchouc de divers composants du bouchon qui peuvent eux aussi, par voie directe ou indirecte, souiller ou amenuiser ou même détruire l'activité du médicament. Les auteurs ont beaucoup étudié, surtout à l'étranger, les méthodes qui, par un contrôle prophylactique de la fermeture élastique, permettent de prévenir ces accidents.

Une étude critique de ces méthodes était nécessaire. Elle fait l'objet de la dernière partie de notre travail et aboutit à la présentation d'un protocole provisoire d'essai des fermetures élastiques.

Ce protocole comprend à la fois des tests mécaniques et physiques, répondant aux conditions mêmes de l'usage des fermetures élastiques dans le conditionnement des solutés injectables : c'est-à-dire imperméabilité, auto-obturation, résistance au fractionnement de l'aiguille. D'autres essais sont plus spécialement physico-chimiques et chimiques : la nature des substances que le bouchon de caoutchouc est susceptible de céder aux médicaments est mise en évidence par la détermination, sur un liquide d'extraction, des modifications de pH, du résidu sec, du pouvoir réducteur, de l'azote ammoniacal, du zinc. Dans tous les cas, une tolérance limite est proposée. Au contraire, le liquide ne doit renfermer ni métaux à sulfures insolubles dans les acides forts, ce qui exclut l'arsenic, dont la recherche est par ailleurs spécialement pratiquée.

Enfin, ce liquide ne doit pas présenter de propriétés pyrogènes à l'injection.

Tous les essais que nous proposons sont simples. Il est entendu que les normes suggérées, à partir des résultats des travaux des auteurs correspondant à une expérience de « raison », et de nos recherches personnelles, sont conventionnelles et n'ont de valeur que si elles ont été obtenues en suivant exactement le protocole décrit.

Nous avons appliqué l'ensemble de ce protocole à 16 lots de bouchons de caoutchouc du commerce, vendus pour l'usage pharmaceutique, et nous avons constaté que peu nombreux étaient les lots satisfaisant à ces normes.

Il nous a alors paru utile, après ces essais, d'étudier dans quelle mesure pouvait être assouplie l'interprétation.

D'autre part, l'autorisation d'emploi de conservateurs (dans des conditions déterminées) récemment accordée en France (46^a), nous a fait étudier l'absorption de certains conservateurs (antiseptiques et antioxydants) par le caoutchouc du bouchon. Il est possible de prévoir dans quelle mesure ces conservateurs peuvent disparaître selon la température et la durée de contact.

L'expérience de nos prédécesseurs et notre expérience personnelle nous invitent à attirer l'attention sur la nécessité d'une codification officielle permettant un contrôle du bouchon avant son emploi. Mais ce contrôle serait à lui seul inopérant si la fabrication du bouchon de caoutchouc ne s'adaptait aux impératifs de la médication injectable.

Les autres utilisations du bouchon de caoutchouc au laboratoire, soit pour la Bactériologie ou la Virologie, soit même pour la Chimie, posent des problèmes qui ne sont pas tout à fait identiques, mais qui sont eux aussi en relation étroite avec la présence d'adjuvants dans le caoutchouc manufacturé.

Seul un contact permanent entre le fabricant et l'utilisateur permettra de sortir de la coûteuse et irritante anarchie actuelle.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
L. REVOL

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 8 juin 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME. — Rubber hazards for the skin. *Lancet*, 1952, 263, 672.
2. ARMSTRONG (R.T.), LITTLE (J.R.), DOAK (K.W.). — *Ind. Eng. Chem.*, 1944, 36, 628.
3. ARNBORGER (K.). — Prüfung von Gummistopfen für Injektionslösungen. *Farm. Revy*, 1957, 56, 637-657.
4. BARTON (B.C.), HART (E.J.). — *Ind. Eng. Chem.*, 1952, 44, 2444.
5. BARVILLE. — Notice documentaire, 23, R. Letellier, Paris.
6. BEKE (A.). — Le caoutchouc manufacturé, méthodes et matériels. *Presses documentaires*, 1951, Paris.
7. BELLAMY (L.J.), WATT (C.M.). — Factors included in desactivation of penicillin by rubber tubings. *Nature*, 1948, 161, 940.
8. BERRY (H.). — Pharmaceutical aspects of glass and rubber. *J. Ph. Pharm.*, 1953, 5, 1008.
9. BLANC (P.). — Communication personnelle. *O.M.S.*, Genève, 23 juin 1959.
10. BRINK (A.), NIELSEN. — Über die Haltbarkeit einiger wässriger Lösungen in Ampullen und Arzneiflaschen verschiedener Art, die mit Polyvinylchlorid-oder Gummiverschlüssen verschlossen sind. *Dansk, Tidsskr. Farmaci*, 1958, 32, 109.
11. *British Pharmacopœia*, 1958, p. 328.
12. BOGNIER-BURNET. — Notice documentaire, 75, R. de Choisy, Ivry.
13. BURREL (V.W.). — Symposium on containers and closures. *J. Ph. Pharm.*, 1953, 5, 1019.
14. BUSSE (W.F.). — *Ind. Eng. Chem.*, 1939, 31, 1391.
15. CARVALHO (L.S.). — A Borracha e as preparações injectáveis. *Rev. Port. de Farmacia*, 1960, 10, 209.
16. CHEVALIER (A.), LE BRAS (J.). — Le caoutchouc. Collection « Que sais-je ? ». P.U.F., Paris, 1955.
17. CHRISTIANSEN (E.). — Om destiller vann. Kontakt med vulkanisert gummi. *Norsk Farm. Selkskap*, 1951, 13, 121-135.
18. COOPER. — Phenol in injections *Pharm. J.* 1953, 170, 83.

19. COWAN (S.T.). — Effect of rubber tubings on penicillin solutions. *Lancet*, 1945, 248, 178.
20. CRUICKSHANK (C.), HOOPER (C.), LEWIS-MAC DONALD. — The toxicity of rubbers and plastics used in transfusion giving sets. *J. Clin. Pathol.*, 1960, 13, 42.
21. DAL BROLLO (F.), DE ANGELIS (E.), NOVACIC (L.). — Studio sull'impiego della gomma come chiusura per contenitori farmaceutici. *Il Farm.* (Ed. Prat.), 1955, 10, 411.
22. DAL BROLLO (F.), KIESWETTER (A.), MECARELLI (E.). — Studi recenti sul problema delle chiusure in gomma per contenitori d'uso farmaceutico. *Il Farm.* (Ed. prat.), 1957, 12, 503.
23. DEGENBERGER (J.). — Der Gummistopfen als Verschluss für Sterilisationsflaschen. *Oster. Apoth. Zeit.*, 1956, 10, 93.
24. DRUCKREY et coll. — *Zeitschr. Krebsforsch.*, 1956, 61, 55.
25. ENDTER (F.), WESTLINNING (H.). — Wirkung feinteiliger fester Stoffe auf Kautschuk und kautschukartige Polymere. *Ang. Chem.*, 1957, 69, 219.
26. ETTINGER et coll. — *Analyt. Chem.*, 1951, 23, 1783.
27. EVERS (N.), SMITH (W.). — The analysis of drugs and chemicals. C. Griffins, Londres, 1955.
28. FALK (H.L.). — *Cancer Research* (N.Y.), 1951, 11, 318.
29. FISCHER (H.L.). — *Ind. Eng. Chem.*, 1939, 31, 1381.
30. FOIJOLS. — Communication personnelle. Serv. Santé des Armées.
31. GENIN (G.), MORISSON (B.). — Encyclopédie technologique de l'industrie du caoutchouc. Dunod, Paris 1960.
32. GLASSTONE. — *Analyst.*, 1925, 50, 49.
33. GROTHUES (B.). — Über Silicone V: Industrielle Verwendung von Silicone-Olen, Silicone-Harzen und Silicone-Kautschuk in der Lack und Anstrichtechnik in der Elektro-Industrie, in der Medizin und Kosmetik. *Fete Seifen Anstrichmittel*, 1959, 7, 581.
34. GUILLOT (M.). — Communication personnelle. Dir. Scient. Sté Spécia, Paris, 9 janv. et 16 fév. 1959.
35. HALPERN (B.N.). — Les accidents cutanés provoqués par les caoutchoucs. *Rev. gen. du caoutchouc*, 1952, 29, 858.
36. HANDFIELD JONES (R.P.C.), LEWIS (H.B.M.). — Rubber tubing as a cause of infusion thrombophlebitis. *Lancet*, 1952, 262, 585.
37. HARRIES (C.). — *Annalen*, 1910, 374, 288.
38. HARROP. — Phenol in injections. *Pharm. J.*, 1953, 170, 64.
39. HARTWELL. — Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity. *Fed. Sec. Agency*, 1941.
40. HAWORTH (J.). — The technology of rubber. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 990.

41. HAWORTH (J.). — Rubber closures. *Pharm. J.*, 1953, 170, 124.
42. HEJGAARD (J.J.). — Ny Lukkeanordning til infusionflasker. *Arch. for Pharm. og Chemi.*, 1960, 7, 346.
43. HOOPER, LEWIS-SMITH (F.). — The physical and chemical analysis of glass and rubber used in medical services. *Pharm. J.*, 1929, p, 467.
44. HOPKINS (G.H.). — Factors influencing the coring of rubber closures. *Bull. Parent. Drug Assoc.*, 1959, 13, 17.
45. JARDIN (C.). — Note sur les essais de caoutchouc utilisé pour le bouchage des flacons de verre contenant des liquides huileux destinés à l'injection parentérale. Rapport adressé en 1955 au Ministère de la F.O.M.
- 46 a. *Journal Officiel* n° 114, 15 mai 1960. — Substances autorisées pour la conservation des médicaments. Additif n° 16 au Codex 1949.
- 46 b. *Journal Officiel* n° 243, 16 octobre 1958. — Circulaire relative au protocole d'examen des produits faisant l'objet d'une demande d'autorisation en vue de leur utilisation dans les aliments ou leurs emballages.
47. KESSLER (J.). — Bouchons de caoutchouc et incidents au cours d'injections. *Pharm. Acta Helv.*, 1955, 30, 93.
48. KNOLL (W.). — Über die Sterilisation von Gummigegegenständen. *Apoth. Zeit.*, 1933, p. 339.
49. KREBS (K.G.), WETZEL (W.). — Prüfung von Gummistopfen für Infusions und Ampullenflaschen. *Deutsche Apoth. Zeit.*, 1957, 97, 358, 510.
50. KREBS (K.E.), STEVENS MEES (F.G.). — *Anal. Chem.*, 1955, 27, 528.
51. LEBEAU (P.), COURTOIS (G.), JANOT (M.M.). — *Traité de Pharmacie chimique*, Masson, Paris, 1955.
52. LEFAUX (R.). — Propriétés physiologiques et toxicologiques des plastifiants. *Instantanés chim.*, 1960, 21, 27.
53. LETTERON (D.). — « Les caoutchoucs naturels et synthétiques dans le bouchage des conditionnements pharmaceutiques ». *Technique Pharmaceutique*, 1958, 12.
54. LINDENMEYER (R.S.). — « Correlation of needle point geometry with coring and sharpness ». *Supplement of Bull. Parenteral Drug Assoc.*, 1959, 13, Rapport du 17 avril.
55. LLOYD (J.B.), GRAINGER (H.S.). — « Symposium on the storage of drugs and medicines ». *J. Pharm. Pharmacol.*, 1949, 1, 939-945.
56. LOWRY (M.H.), KOHMAN (G.T.). — « Mechanism of water absorption by rubber ». *J. Phys. Chem.*, 1927, 31, 23.
57. MAC GUIRE (G.), FALK (K.G.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1937, 22, 641.
58. MAHON, CHAPMAN. — *Analyt. Chem.*, 1951, 23, 1120.
59. MARTIN (R.W.). — *Analyt. Chem.*, 1949, 21, 1914.

60. MAURINA (F.A.). — Directeur scientifique des laboratoires PARKE DAVIS CY (U.S.A.), correspondance adressée à l'O.M.S. avec référence. « Rubber for Pharmaceutical purposes », 30 avril 1959.
61. MEDICAL RESEARCH COUNCIL. — *Lancet*, 1957, 272, 595.
62. MEYER (H.), PAAPE (W.). — « Ein Versuch zur Prüfung der Abgabe von toxisch wirkenden Stoffen durch Gummi ». *Die Pharmazie*, 1960, 15, 459.
63. MIKSCH, PROLZ. — « Papier chromatographie in der Analyse von Gummimischungen deutsche Kautschuk Gesellschaft ». Hamburg, 7-9 juin 1956.
64. MILLAND (G.), CALLEMAND (O.). — « Dermatoses et hypersensibilité au caoutchouc industriel - Action des accélérateurs à noyau benzothiazyle - Leur rôle sensibilisateur ». *Rev. Gén. du Caoutchouc*, 1943, 20, 13 (cité dans *Chimie et Industrie*, 1946, 53, 34).
65. MILLAND (G.). — « Nouvelles observations de dermatoses dues à des ingrédients pour caoutchouc ». *Revue Gén. du Caoutchouc*, 1944, 21, 180.
66. MILLER (L.C.). — « Report on quality of rubber for pharmaceutical purposes », 20 mai 1954. Expert Advisory Panel on the International Pharmacopeia and pharmaceutical preparations O.M.S.
67. MILLER (L.C.). — « Do the British standards meet your needs ? ». *Bull. Parent. Drug Assoc.*, 1961, 15, 19.
68. MILOSOVITCH (G.), MATTOCKS (A.M.). — « Haze formation of rubber closures for injections ». *J. Am. Pharm. Ass.*, 1957 (sc. ed.), 46, 377.
70. MILOSOVITCH (G.), MATTOCKS (A.M.). — « Sorption of water by rubber closures for injections - Effect of vapor pressure, bisulfite and washing treatments ». *J. Am. Pharm. Ass.* (sc. ed.), 1957, 46, 350.
70. MILOSOVITCH (G.), MATTOCKS (A.M.). — « Sorption water by rubber closures for injections. Effect of organic compounds ». *J. Am. Pharm. Ass.* (sc. ed.), 1957, 46, 354.
71. MOREL (H.P.). — « Les élastomères aux silicones en thérapeutique ». *Revue Gén. du Caoutchouc*, 1952, 29, 868.
72. MORRISSEY (E.J.), HARTOP (W.L.). — « Extraction tests for rubber closures ». *Drug Standards*, 1957, 25, 1.
73. MÜNZEL (K.), BÜCHI (J.), SCHULTZ (O.E.). — *Galenisches Praktikum. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart*, 1959, p. 202.
74. NETTE (I.T.), POMORTSEVA (N.V.), KOSLOVA (E.I.). — « Destruction of rubber by microorganisms ». *Translation of Mikrobiologiya, U.R.S.S.*, 1959, 28, 881.
75. PADGETT (W.). — « The fragmentation of rubber closures by hypodermic needles ». *Pharmaceut. J.*, 1960, 1, 471.
76. PARKER (R.C.), MORGAN (J.F.), MORTON (H.J.). — « Toxicity of rubber closures on tissues cultures of virus ». *Proceed. Societ. Exper. Biol. Medic.*, 1951, 76, 444.

77. PATRICK (J.C.). — *Trans. Faraday Soc.*, 1936, 32, 347.
78. PEACHEY (S.). — *J. Soc. Chem. Ind.*, 1912, 31, 1103 T.
79. PEDERSEN (V.J.). — « Plastic-gummi-lukker til haetteglas ». *Arch. Pharm. Chem.*, 1960, 67, 346.
80. *Pharmacopée Internationale*, t. II, 111-112.
81. PIAZZI (M.). — « Microdosaggio cromatografico dello zinco nelle gomme naturali sintetiche ». *Anal. Chim. Ital.*, 1960, 50, 1176.
82. PONCI (R.). — « Notizie sugli esteri dell'acido p. ossibenzoico quali conservanti nella tecnica farmaceutica ». *Il Farmaco* (ed. Prat.), 1954, 5, 255.
83. PORTNER (P.E.). — « Practical problems in closures ». *Bull. Parenter. Drug Assoc.*, 1960, 14, 17.
84. PORTNER (P.E.). — Chief Chemist Wyeth laboratories (U.S.A.), correspondance 3 mars 1961.
85. RAPATEL (A.). — « Essais des caoutchoucs naturels et synthétiques utilisés dans le bouchage des flacons pour solutés injectables ». VII^e Congrès National des Pharmaciens des Hôpitaux de province, Clermont-Ferrand, 26-27 septembre 1959.
86. REVOL (L.), SEMPÉ (P.). — Réflexions sur les méthodes d'essai des bouchons de caoutchouc. *Pharm. Acta Helv.*, 1962, 37, 520-528.
87. REZNEK (S.). — « Rubber closures for containers of parenteral solutions. I. - The effects of temperature and pH on the rate of leaching of zinc salts from rubber closures in contact with acid solutions. II. - The relation between zinc content of cured rubber and acid soluble zinc ». *J. Am. Pharm. Assoc.* (sc. ed.), 1953, 42, 288.
88. RILEY. — « About toxicity tests for silicone rubbers used in medicine ». *J. Pharm. Pharmacol.*, 1961, 13, 111.
89. DE ROECK-HOLTZHAUER. — « Aspects pharmaceutiques des problèmes posés par l'emploi des caoutchoucs naturels et synthétiques et des matières plastiques ». *Revue Gén. Caoutchouc.*, 1961, 38, n° XI.
90. RYCE (A.), SYKES (G.). — « Losses of bacteriostats from injections in rubber-closed containers ». *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957, 9, 814.
91. RUOSS (L.). — « Untersuchungen über Kautschuk in der pharmazeutischen Praxis ». *Pharm. Acta Helv.*, 1956, 31, 25, 73.
92. SAIAS (E.). — « Quelques considérations d'ordre pratique sur les bouchons de pénicilline ; leur forme et la qualité du caoutchouc ». *Rev. Gén. du Caout.*, 1952, 29, 860.
93. SELLES (E.). — « Rapport sur la qualité du caoutchouc médical », 9 novembre 1954. Tableau d'experts de la Pharmacopée Internationale et des préparations pharmaceutiques O.M.S.

94. SELLES (E.), SELLES-FLORES (E.). — « Ensayos sobre gomas de uso farmaceutico ». *Galenica Acta*, 1958, XI, 7.
95. SEMPÉ (Ph.). — « La conservation des médicaments, nouveaux conservateurs autorisés ». *Lyon Pharmaceutique*, 1961, XI, 457.
96. SJOGREN. — *Acta dermato-venereol.*, 1956, 35, 1.
97. SOOS (E.), BERGER (H.). — « Zur Frage der Normierung von Kautschuk für pharmazeutische Zwecke ». *Scient. Pharmaceut.*, 1959, 27, 172.
98. SPENCE (D.), YOUNG (J.). — *Chem. Ztg.*, 1912, 36, 1162, et *Koll Ztg.*, 1912, XI, 28.
99. STEIGER (D.), DOLDER (R.). — « Über die chemische Prüfung elastischer Werkstoffe als Verschlussmaterial für parenterale Lösungen ». *Pharm. Acta Helv.*, 1954, 29, 311, 341.
100. STEPHENSON (D.). — « Some experiences with containers and closures in the pharmaceutical industry ». *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 999.
101. SWEDBERG, ALMGREN. — « Hygiène pyrogénique ». *Acta Medica Scandinavica*, 1946, 126, 323.
102. SYKES (G.). — « The basis for « sufficient of a suitable bacteriostatic » in injections ». *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, 10, 40 T.
103. TAYLOR (R.L.), KEMP (A.R.). — *Ind. Eng. Chem.*, 1938, 30, 409.
104. THOMAS (M.E.M.). — « Penicillin and synthetic rubbers ». *British Med. J.*, 1945, 2, 508, 741.
105. TRYON (M.). — « Natural and synthetic rubbers ». *Anal. Chem.*, 1957, 29, 714.
106. U. S. Pharmacopœia, XVI, p. 818.
107. VAN AMERONGEN (G.J.). — *Rubber Chem. techn.*, july-september 1955, p. 821.
108. VAN SONSBECK (J.J.M.). — *Pharm. Weekbl.*, 1949, 84, 433.
109. VERNERET. — Documentation, 34, R. Curie, Ivry.
110. VIGNERON (M.). — « Autoxydation - Mesures de prévention, antioxydants ». Conférence publiée par S.E.P.E.S., Paris.
111. WEBER. — *Plaste u Kautschuk*, 1954, 1, 38.
112. WEIFFENBACH (N.), SORGDRAGER (P.). — « Een onderzoek naar enkele eigenschappen van verschillende rubberkwiteiten ». *Pharm. Weekbl.*, 1957, 92, 909.
113. WHITTET (T.D.). — « Rubber for pharmaceutical purposes ». Expert advisory panel on the international Pharmacopœia and pharmaceutical preparations O.M.S., 5 mars 1959.
114. WHITTET (T.D.). — « The stability of adrenaline solutions ». *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 1946, 19, 393.
115. WHITTET (T.D.). — « Decomposition of medicaments due to excipients and containers and its preservation ». *Pharmaceut. Acta Helvet.*, 1959, XI, p. 489.

116. WIENER (S.). — « The interference of rubber with the bacteriostatic action of thiomersalate ». *Journ. Pharm. Pharmacol.*, 1955, 7, 118.
 117. WING (W.T.). — « An examination of rubber used as closures for containers of injectable solutions - Factors affecting the absorption of Phenol ». *Journ. Pharm. Pharmacol.*, 1955, 7, 648.
 118. WING (W.T.). — An examination of rubber used as closure for containers of injectable solutions - The absorption of Chlorocresol. *Journ. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 8, 734.
 119. WING (W.T.). — « An examination of rubber used as closure for containers of injectable solutions - The effect of chemical composition of the rubber mix on phenol and chlorocresol absorption ». *Journ. Pharm. Pharmacol.*, 1956, 8, 738.
 120. ZIJP. — *Kautschuk und Gummi*, 1954, 7, 251.
 121. ZUEV (Y.S.). — « Protection of rubbers against crackings produced by ozone ». *Rubber Chem. Techn.*, 1955, july-september, p. 788.
-

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

Première Partie

NOTIONS DE TECHNOLOGIE

CHAPITRE I. — <i>Le caoutchouc, matière première</i>	17
1) Caoutchouc brut naturel	17
2) Caoutchoucs synthétiques	27
CHAPITRE II. — <i>Composition de mélange élastique</i> ..	37
1) Les charges	37
2) Vulcanisation et vulcanisants	45
- Les accélérateurs	49
- Les adjuvants	54
3) Les antioxygènes	57
4) Les pigments et colorants	60
5) Plastifiants et peptisants	62
CHAPITRE III. — <i>La fabrication du bouchon de caoutchouc</i>	67
1) Opérations préliminaires	67
- Préparation des gommés	67
- Conditionnement des ingrédients	71
- Dosage du mélange	71

2) Le mélangeage	72
- Les constituants du mélange	73
- L'opération	75
- Opérations annexes	78
3) La confection ou boudinage	80
4) Vulcanisation et façonnage	81

Deuxième Partie

LA FERMETURE DE CAOUTCHOUC POUR L'USAGE PHARMACEUTIQUE

CHAPITRE I. — <i>La multiplication des usages du caoutchouc pour le bouchage et la diversification des drogues en cause font apparaître de nombreux problèmes</i>	91
1) Cession de certains constituants du caoutchouc au médicament	91
2) Fixation par le caoutchouc de certains composants du milieu	93
3) Perforation du bouchon par des aiguilles hypodermiques : l'effet emporte-pièce	96
4) Perméabilité du bouchon de caoutchouc	99
5) Permanence des propriétés du bouchon dans le temps	100
6) Toxicité du caoutchouc	100
CHAPITRE II. — <i>La difficile mise au point d'une méthode d'essai des fermetures de caoutchouc pour usage pharmaceutique</i>	105
1) Essais des caoutchoucs industriels	105

2) Recherches sur les méthodes d'essai des bouchons de caoutchouc à usage pharmaceutique.	107
— Recherches et mises au point de protocoles	107
- Etudes fragmentaires	114
- Essais chimiques d'identification et de dosage	117
- Compatibilité du bouchon avec la drogue	118
— Esquisse d'une méthode générale d'essai.	121
— Tentatives de normalisation officielle ...	123
- Normalisation d'inspiration officielle.	123
- Essais de codification des Pharmacopées	125

Troisième Partie

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE I. — <i>Recherches pour l'établissement d'un protocole d'essai</i>	133
1) Etude critique des méthodes proposées par les auteurs ou les Organismes officiels	133
- Les méthodes d'appréciation des élastomères industriels	133
- L'essai doit se limiter à un contrôle sommaire de la valeur technique	135
- Discussion de protocoles d'essai proposés.	137
2) Tentative d'établissement d'un protocole d'essai	139
- Choix de l'échantillon à analyser	139
- Essais mécaniques et physiques	139
- Essais sur les liquides d'extraction	141
- Essai de vieillissement accéléré	147
- Essais biologiques	147
- Essais et normes. Tableau	148
- Recherches sur l'absorption des substances par le caoutchouc. — Etude concernant les conservateurs	149

CHAPITRE II. — <i>Application du protocole proposé à l'essai d'échantillons du commerce. Résultats et commentaires</i>	153
1) Dénomination et types des bouchons étudiés.	153
2) Comportement des divers échantillons examinés aux tests du protocole indiqué	154
- Résultats détaillés chiffrés	155
- Résultats détaillés graphiques	171
3) Commentaires et conclusions	172
- Vue d'ensemble des résultats. Tableau résumé	172
- Réflexions sur les normes et les protocoles d'essai	174
- Tests et normes retenus (tableau chiffré) ..	176
- L'absorption par le caoutchouc des substances conservatrices	177
- Conclusions	187
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	191
BIBLIOGRAPHIE	195

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX (AIN) — *Le gérant* : J. PATISSIER
